

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000693 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/415, 31/53, A61P 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06322

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Juni 2002 (10.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 30 167.7 22. Juni 2001 (22.06.2001) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ERGÜDEN, Jens,
Kerim [DE/DE]; Bertolt-Brecht-Str. 2, 42489 Wülfrath
(DE). BAUSER, Marcus [DE/DE]; Claudiusweg 3,
42115 Wuppertal (DE). BURKHARDT, Nils [DE/DE];
Hügelstr. 53, 40589 Düsseldorf (DE). FLUBACHER,
Dietmar [DE/DE]; Schongauer Weg 57, 79110 Freiburg
(DE). FRIEDL, Arno [DE/DE]; Im Hilgersfeld 53, 51427
Bergisch Gladbach (DE). GERLACH, Irene [DE/DE];
Kronenburgerstr. 15, 50935 Köln (DE). HINZ, Volker
[DE/DE]; Oldenburger Str. 76, 50737 Köln (DE). JORK,
Reinhard [DE/DE]; Spulerweg 43, 42781 Haan (DE).
NAAB, Paul [DE/DE]; Amalienstr. 29, 42287 Wupper-
tal (DE). NIEWÖHNER, Ulrich [DE/DE]; Gartenstr.
3, 42929 Wermelskirchen (DE). REPP, Thorsten,
Oliver [DE/DE]; In der Flecht 10, 50389 Wesseling
(DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig22a, 42113 Wuppertal (DE). STOLTEFUSS, Juergen
[DE/DE]; Parkstr. 20, 42781 Haan (DE). BRÜCKNER,
David [DE/DE]; Fischerstr. 15, 45128 Essen (DE). HEN-
DRIX, Martin [DE/DE]; Wolfskaul 8, 51061 Köln (DE).
SCHAUSS, Dagmar [DE/DE]; Mittelstr. 36, 42697 Solin-
gen (DE). TERSTEEGEN, Adrian [DE/DE]; Florastr.
32, 42553 Velbert (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

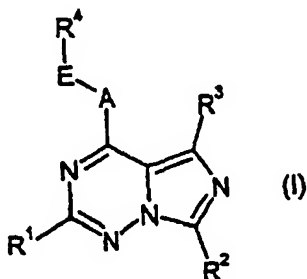
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: IMIDAZOTRIAZINES FOR USE AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: IMIDAZOTRIAZINE ALS PHOSPHODIESTERASE INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to the novel imidazotriazines of general formula
(I), to methods for their production, and to the use thereof for producing drugs for the
treatment and/or the prophylaxis of neurodegenerative diseases, especially Parkinson's
disease.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Imidazotriazine der allgemeinen
Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von
Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankun-
gen, insbesondere der Parkinsonschen Krankheit.

WO 03/000693 A1



SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

IMIDAZOTRIAZINE ALS PHOSPHODIESTERASE INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft neue Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre
5 Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Parkinsonschen Krankheit.

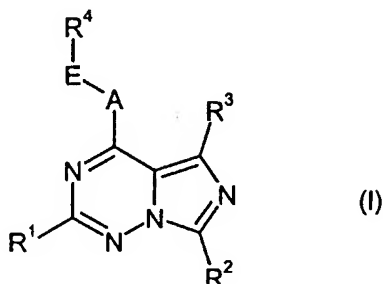
Die cyclischen Nucleotide cGMP und cAMP gehören zu den wichtigsten
10 intrazellulären Botenstoffen. Bei der Regulation der Konzentrationen von cGMP und cAMP spielen Phosphodiesterasen (PDEs) eine wesentliche Rolle. Bisher sind 11 Phosphodiesterase-Isoenzymgruppen bekannt (PDE 1 – 7: Beavo et al. *Mol. Pharmacol.* 1994, 399-405; PDE 8 - 10: Soderling und Beavo *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12, 174-179; PDE 11: Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000, 97,
15 3702-3707).

Die PDE 10A hydrolysiert sowohl cAMP als auch cGMP (Fujishige *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445). Transkribierte PDE 10A wurde vor allem in den Putamen- und Caudate Nucleus-Regionen des Gehirns sowie in Schilddrüsen- und Hoden-
20 gewebe identifiziert. Im Vergleich zu normalem Gewebe wird die PDE 10A-mRNA außerdem verstärkt in bestimmten Tumorgeweben, wie beispielsweise in Geweben von Brust-, Leber-, Colon- und Lungentumoren exprimiert.

Die Synthese von 4-Amino-2,5-diphenyl-7-methylthio-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazinen ist aus *Synthesis* 1989, 843-847 bekannt.
25

Im US-A-3,941,785 werden 2-Amino- imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazine als PDE-Inhibitoren mit spasmolytischer Wirkung zur Behandlung von Asthma, Bronchitis, chronischem Herzversagen sowie Hauterkrankungen beschrieben.
30

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

5

R^1 für (C_6-C_{10}) -Aryl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy sowie gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-SO_2NR^5R^6$ substituiert ist, steht,

10

worin

R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

15

oder

NR^5R^6 über ein Stickstoffatom gebundenes, gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Oxo, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl und (C_1-C_6) -Acyl substituiertes, 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

20

R^2 für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht,

25

R^3 für Methyl oder Ethyl steht,

A für O, S oder NR^7 steht,

wobei

5

R^7 Wasserstoff oder gegebenenfalls durch $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkoxy substituiertes $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl ist,

E für eine Bindung oder für $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkandiyl steht,

10

R^4 für $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, $-\text{SO}_3\text{H}$, Aminosulfonyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkylthio, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkylsulfinyl und $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkylsulfonyl, $-\text{NR}^8\text{R}^9$ und gegebenenfalls mit Methyl substituiertes, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl substituiert sind,

15

20

worin

R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Acyl bedeuten,

25

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomenren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese

30

Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Hydrate
5 und/oder Solvate vorliegen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propion-
15 säure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B.
20 Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammen-
25 setzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Wasser.

Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammen-
setzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Lösungsmittel.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

5 (C₁-C₆)-Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind Acetyl und Ethylcarbonyl.

10

(C₁-C₃)-Alkandiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt Methylen, Ethylen, Ethan-1,1-diyl, Propylen, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl. Bevorzugt ist Methylen.

15

(C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

20

(C₁-C₆)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

25

(C₁-C₆)-Alkylsulfinyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfinylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfinylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, n-Propylsulfinyl, Isopropylsulfinyl, tert.-Butylsulfinyl, n-

30

Pentylsulfinyl und n-Hexylsulfinyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfinylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

5 (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

10

(C₁-C₆)-Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthiorest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthiorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthiorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

15

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

20

Halogen steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

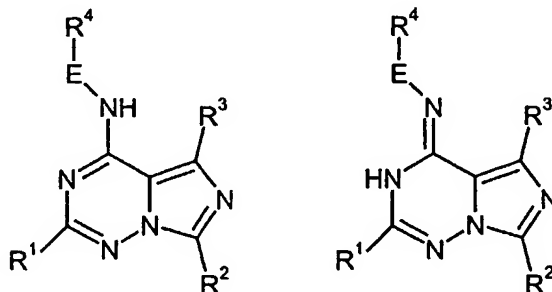
5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny.

Über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, wobei mindestens eines der Heteroatomen bzw. Heterogruppen ein Stickstoffatom ist. 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind O, N und S bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise seien genannt: Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrroliny, Piperidiny, Morpholiny, Perhydroazepiny.

Ein gesättigter oder teilweise ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten, cyclischen oder teilweise cyclischen, nicht-aromatischen, organischen Rest, der 1 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, der eine bis mehrere Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthalten kann und der abhängig vom Sättigungs- und Cyclisierungsgrad, mit Wasserstoffatomen abgesättigt ist. Gesättigte organische Reste sind bevorzugt. Der Kohlenwasserstoffrest kann aus einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest bestehen, wobei zwei geminale, vicinale oder nicht benachbarte

- Wasserstoffatome des Alkyl-Rests wiederum durch einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiyl-Rest ersetzt sein können. Beispielsweise seien genannt: geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl sowie insgesamt 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltendes Mono- oder Di-alkyl-cycloalkyl, Cycloalkyl-alkyl, sowie [(Alkyl)cycloalkyl]alkyl. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Vinyl, n-Propyl, i-Propyl, Allyl, Propargyl, Butyl, Pentyl, But-2-yl, n-Hept-3-yl, Cyclopropyl, 2-Methyl-cycloprop-1-yl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4,4-Dimethyl-cyclohexan-1,1-diyl, 4-*tert.*-Butyl- cyclohexyl, 2-Cyclohexyl-prop-1-yl.
- 10 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft für A=NH gezeigt:
- 15



- Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
- 20

in welchen

- R¹ für Phenyl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy oder einen Rest der Formel -SO₂NR⁵R⁶ substituiert ist, steht,
- 25

wobei

NR^5R^6 über ein Stickstoffatom gebundenes, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl ist,

5

R^2 für $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -Alkyl oder $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -Cycloalkyl steht,

R^3 für Methyl oder Ethyl steht,

10 A für O oder NH steht,

E für eine Bindung steht,

15 R^4 für Phenyl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist, steht,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

20 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

25 A für O oder NH steht, und

R^1 , R^2 , R^3 , E und R^4 die obengenannte Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

30

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5

E für eine Bindung steht, und

R^1 , R^2 , R^3 , A und R^4 die obengenannte Bedeutung haben,

10 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

15 in welcher

R^2 für (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht, und

R^1 , R^3 , A, E und R^4 die obengenannte Bedeutung haben,

20

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25

in welcher

R^3 für Methyl steht, und

30 R^1 , R^2 , A, E und R^4 die obengenannte Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5

in welcher

R^4 für Phenyl, das ein- bis dreifach durch Methoxy substituiert ist, steht,

10

R^1 , R^2 , R^3 , A und E die obengenannte Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

15

in welcher

R^4 für 3,4,5-Trimethoxyphenyl steht, und

20

R^1 , R^2 , R^3 , A und E die obengenannte Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25

in welcher

R^4 für 3,4,5-Trimethoxyphenyl steht,

30

A für O oder NH steht,

E für eine Bindung steht, und

5 R¹, R² und R³ die obengenannte Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

10 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

15 R² für (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

R³ für Methyl oder Ethyl steht,

R⁴ für 3,4,5-Trimethoxyphenyl steht,

20 A für O oder NH steht,

E für eine Bindung steht, und

25 R¹ die obengenannte Bedeutung hat,

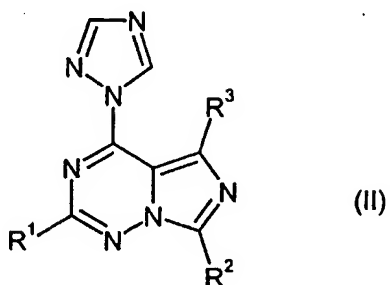
und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I).

30

Bei Verfahren

[A] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



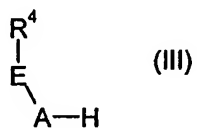
5

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

10

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III),

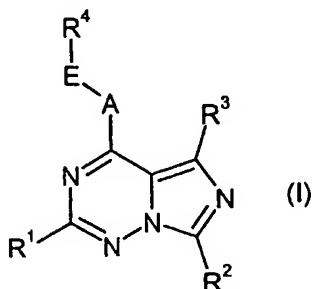


15

in welcher

R^4 , A und E die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



5 in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4, A und E die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

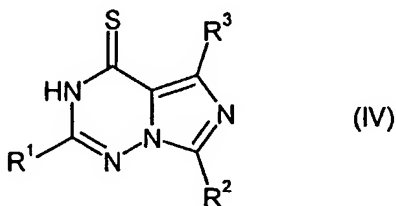
10 in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel
15 wie Nitromethan, Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Pyridin, Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylsulfoxid, oder ohne Lösungsmittel in der Schmelze, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise
20 Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie
25 Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Natriumhydrid,

Triethylamin, Kalium-tert.-butylat oder DBU, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsreagenzien, bevorzugt Kaliumfluorid oder Dimethylaminopyridin, gegebenenfalls in Gegenwart von Kronenether, bevorzugt 15-Krone-5, 18-Krone-8 oder 12-Krone-4, bevorzugt in einem Temperaturbereich von
5 Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

10 Bei Verfahren

[B] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),



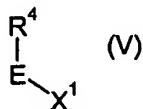
15

in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

20

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V),



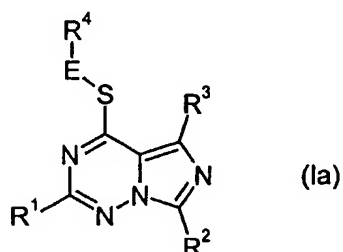
in welcher

25

R⁴ und E die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

X^1 für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Mesylat, Tosylat oder Halogen, besonders bevorzugt Brom oder Jod, steht,

5 zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



in welcher

10

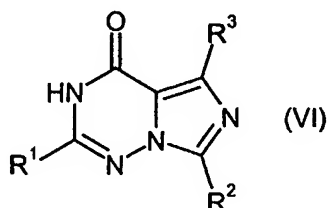
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und E die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenechlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 15 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylester, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, 20 Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder 25 Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin, Natriumcarbonat oder Natrium-

hydrogencarbonat, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),



in welcher

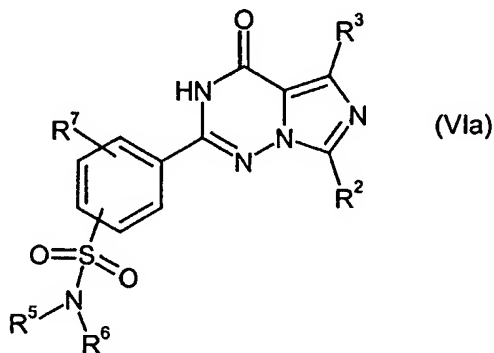
R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit 1,2,4-Triazol in Gegenwart eines Chlorierungsmittels, bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Sulfurylchlorid und/oder Thionylchlorid,

gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Diethylphenylamin oder Pyridin, bevorzugt sind Pyridin, Trichlormethan, Diethylphenylamin, Dioxan oder Acetonitril, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder

Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin, Diethylphenylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt sind Triethylamin, Pyridin oder Diethylphenylamin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20 °C bis Raumtemperatur bei Normaldruck, um (vgl. z.B. Knutsen et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1985, 621-630; A. Kraszewski, J. Stawinski, *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2935).

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VIa),



10

in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

15

R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

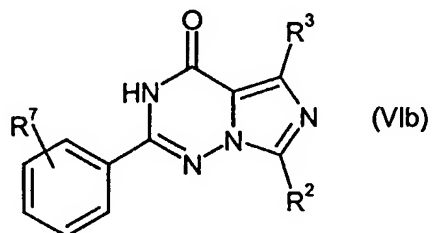
oder

20 NR^5R^6 für ein über ein Stickstoffatom gebundenes, gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Oxo, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Acyl, substituiertes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht, und

R^7 für Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluoromethoxy, Nitro, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy steht,

setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VIb),

5

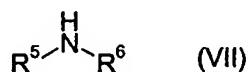


in welcher

10 R^2 , R^3 und R^7 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

in zwei Stufen zunächst mit Chlorsulfonsäure und anschließend mit Verbindungen der Formel (VII),

15



in welcher

R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, um.

20

Die erste Stufe wird gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitro-

25

methan, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dichlorethan, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck durchgeführt.

5

Die zweite Stufe wird in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck durchgeführt.

10

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

20

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit Phosphorpentasulfid gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Pyridin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50 °C bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

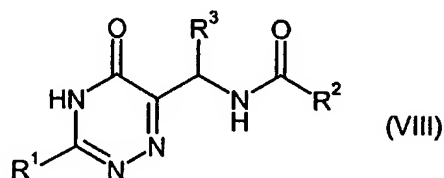
(vgl. z.B. Knutsen et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1984, 229-238).

25

30

Gegebenenfalls wird diese Reaktion auch mit Lawesson-Reagenz in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid oder Pyridin, bevorzugt sind Toluol oder Xylol, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50 °C bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, durchgeführt.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VI) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII),



in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit geeigneten Dehydratisierungsreagenzien (z.B. Lewis-Säuren), bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure oder Methylsulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitro-

methan, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist 1,2-Dichlorethan, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 40°C bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um. (vgl. z.B. Charles et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1980, 1139).

5

Verbindungen der Formel (VIb) werden aus Verbindungen der Formel (VIII),

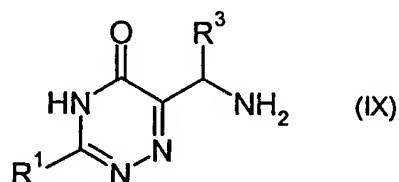
in welcher

- 10 R^1 für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluoromethoxy, Nitro, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert ist, steht,

unter den gleichen Bedingungen wie Verbindungen der Formel (VI) hergestellt.

15

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VIII) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (IX),



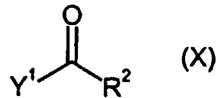
20

oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid-Salze,

in welcher

- 25 R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X),



5 in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

10 Y^1 für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,
im Falle, dass Y^1 für Halogen steht,

in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan,
15 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon,
20 Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder
25 Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck,

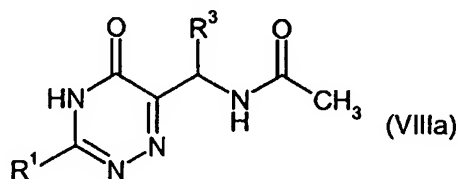
im Falle, dass Y^1 für Hydroxy steht,

in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Methylenchlorid, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, bevorzugt Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Aza-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt Alkalicarbonat z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), sowie die Kombination von Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) und Triethylamin, be-

vorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck, um.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IX) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VIIIa)



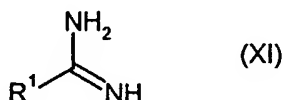
in welcher

R¹ und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit einer geeigneten Säure in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Methanol oder Ethanol, in Gegenwart einer Säure, wie Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemisch gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser, besonders bevorzugt ist

Chlorwasserstoff oder Chlorwasserstoff/Wasser, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 100 °C bei Normaldruck, um.

5 Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VIII) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XI),

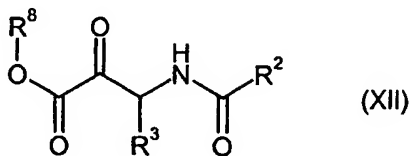


10 oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salze,
in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist,

15 in der ersten Stufe mit Hydrazin in inerten Lösungsmitteln, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern, z.B. Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, bevorzugt sind Methanol oder Ethanol, in einem Temperaturbereich von -10 °C bis 50 °C bei Normaldruck (vgl. z.B. K.M.
20 Doyle, F. Kurzer, *Synthesis* 1974, 583),

und anschließend mit Verbindungen der Formel (XII),



25 in welcher

R² und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

R⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

5 in inerten Lösungsmitteln, z.B. Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, bevorzugt sind Methanol oder Ethanol, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

10 Verbindungen der Formel (VIIIa) werden unter Verwendung von Verbindungen der Formel (XI) und Verbindungen der Formel (XII),

in welcher

15 R² für Methyl steht,

unter den gleichen Bedingungen wie Verbindungen der Formel (VIII) hergestellt.

20 Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XI) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII),



in welcher

25

R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

Y² für Cyano oder Methoxycarbonyl steht,

30 in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan,

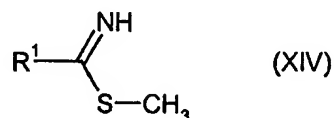
1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butyl-
ether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-
glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclo-
hexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie 1,2-Dimethoxyethan,
5 Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt Toluol mit Trimethylaluminium in Hexan und
Ammoniumchlorid zunächst bei -20°C und anschließend bei Raumtemperatur bis
80°C bei Normaldruck (vgl. z.B. R.S. Garigipati, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1969-
1972), oder

10 wenn Y² für Cyano steht,

mit Ammoniumbromid oder -chlorid und gasförmigem Ammoniak bei 140°C bis
150°C im Autoklaven, oder mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amin und Chlorwasser-
stoff in Diethylether (vgl. R.T. Boéré, et al., *J. Organomet. Chem.* 1987, 331, 161-
15 167), um.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) sind bekannt oder lassen sich nach
bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

20 Anstelle von Verbindungen der Formel (XI) können auch Verbindungen der Formel
(XIV),



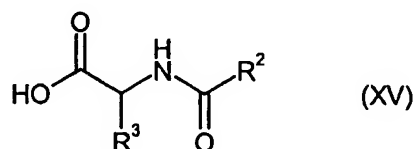
25 in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist,

eingesetzt werden, die nach Literatur K.M. Doyle, F. Kurzer, *Synthesis* 1974, 583
30 hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

- 5 Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XII) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XV),

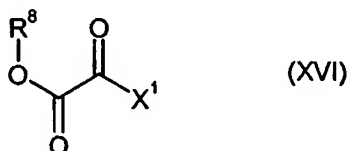


- 10 in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI),

15



in welcher

- 20 R^8 die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

X^1 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom steht,

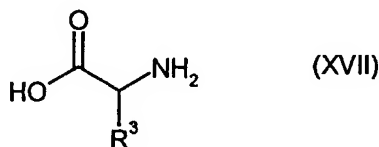
- 25 in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether,

Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethyl-
5 sulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt Tetrahydrofuran oder Diethylether, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin, Pyridin, Piperidin oder
10 Diisopropylethylamin, bevorzugt Pyridin, Natriumhydrid, Kalium-tert.-butylat, Lithiumdiisopropylamid, Piperidin oder Triethylamin, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators wie Dimethylaminopyridin bei Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck (vgl. z.B. Charles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1980, 1139), um.

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

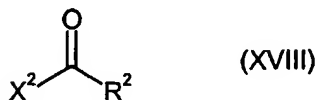
Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XV) setzt man Verbindungen der
20 allgemeinen Formel (XVII),



in welcher

25 R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII),



in welcher

5

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

X^2 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom steht,

- 10 in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt Methylenchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, gegebenenfalls in einer Mischung mit Wasser, oder Alkali-
15 carbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin, Pyridin, Piperidin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin, Natrium- oder Kaliumhydroxid in einer Mischung mit Wasser, gegebenenfalls in Gegenwart von Trimethylsilylchlorid
20 bei -10°C bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.
- 25

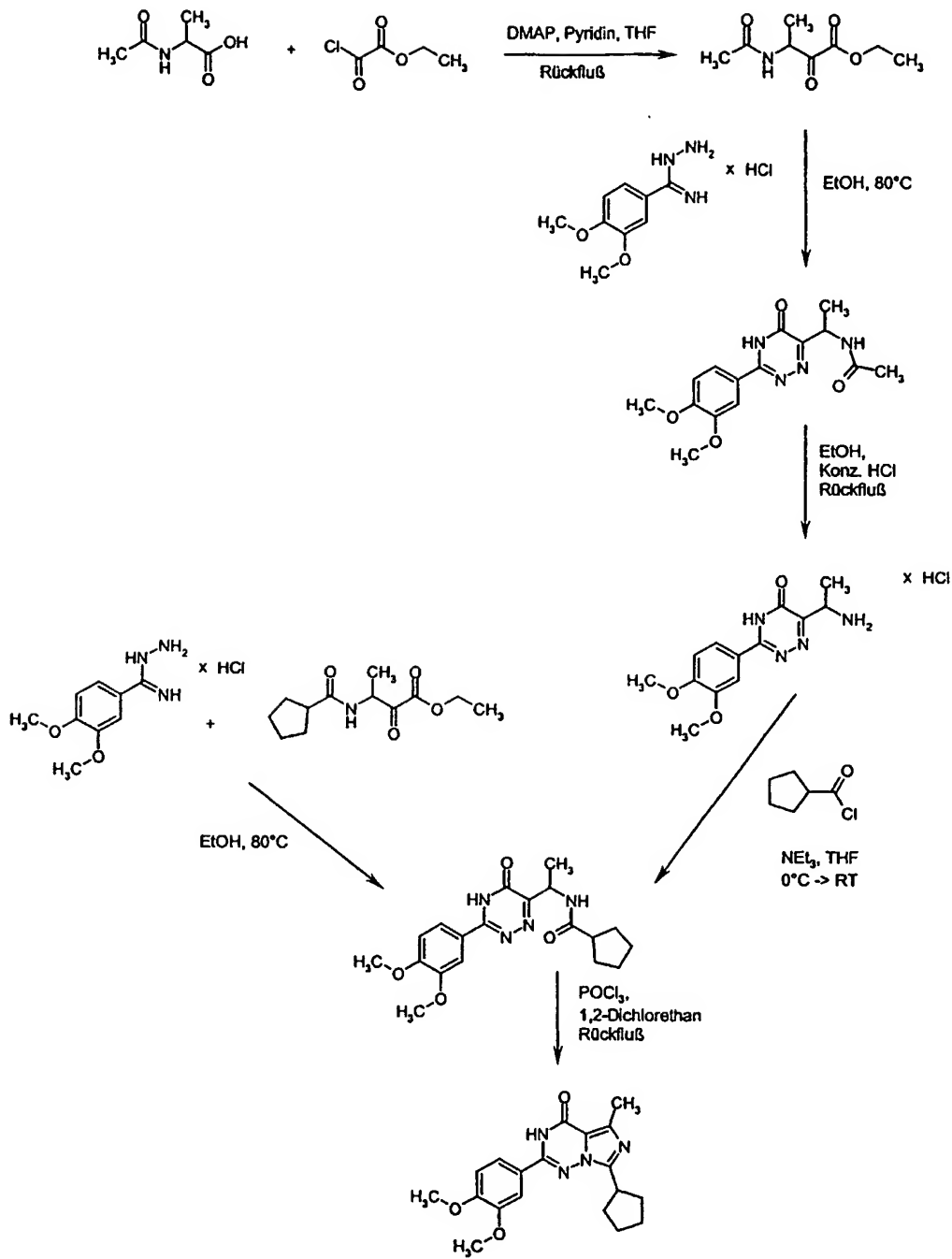
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII) und (XVIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

30

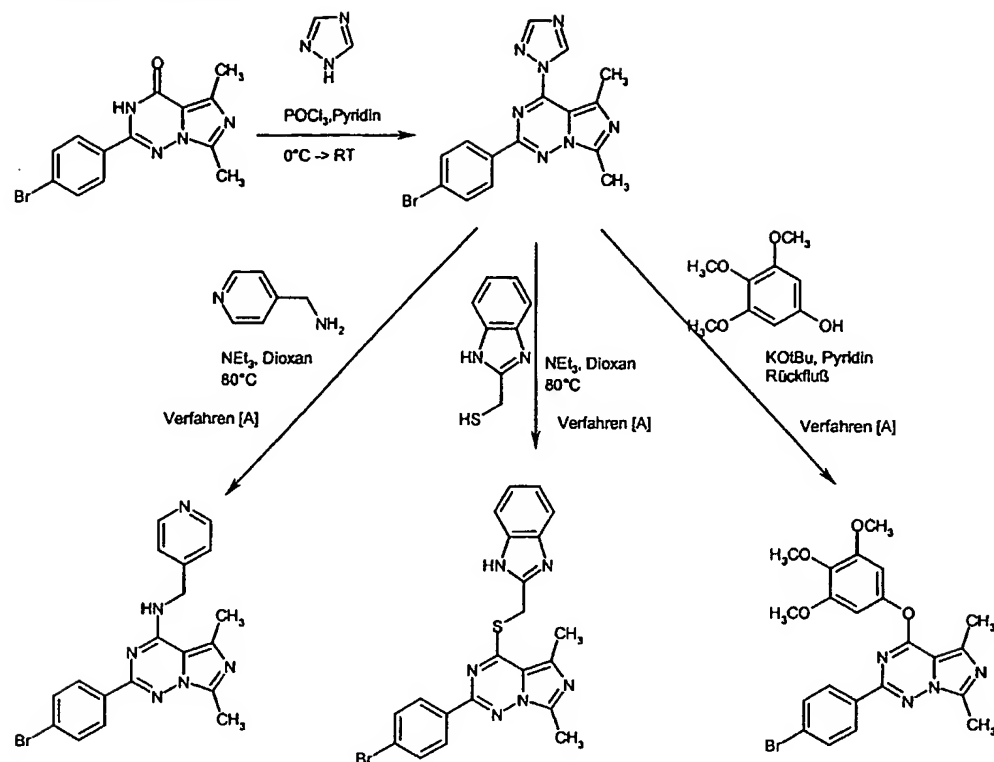
Für die Synthesen von Zwischenstufen von Verbindungen der Formel (I) finden gegebenenfalls auch die in WO 99/24433 und EP-A-1 092 719 beschriebenen Synthesemethoden Verwendung.

- 5 Funktionelle Gruppen werden gegebenenfalls während der Synthesen mit geeigneten, gängigen Schutzgruppen geschützt, die anschließend wieder mit gängigen Synthesemethoden abgespalten werden (vgl. T.W. Greene, P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.Aufl., Wiley; New York, 1991).
- 10 Die oben beschriebenen Verfahren können durch die folgenden Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

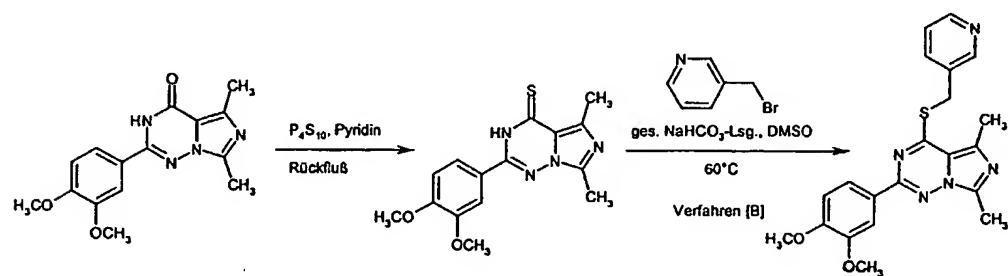
Schema 1:



Schema 2: Verfahren [A]



Schema 3: Verfahren [B]



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Medikamente in der Behandlung von Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

5

Sie zeichnen sich als PDE 10A-Inhibitoren aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention der Parkinsonschen Erkrankung und von Krebs eingesetzt werden.

5

Außerdem wird zum ersten Mal gezeigt, dass selektive PDE 10A-Inhibitoren in Tiermodellen für die Parkinsonsche Krankheit wirken.

10

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

In vitro Enzym-Inhibitionstests:

Inhibition der PDE 10A

15

PDE10A (WO 01/29 199, Fig. 1A) wird in Sf9 Insektenzellen (Invitrogen, Carlsbad, CA) mit Hilfe des Bac-to-BacTM Baculovirus Expressionssystems von Life Technologies (Gaithersburg, MD) rekombinant in voller Länge exprimiert. 48 h nach der Infektion werden die Zellen geerntet und in 20 mL (pro 1L Kultur) Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.5 mM EDTA, 10% Glycerin plus 20 µL Protease Inhibitor Cocktail Set III [CalBiochem, La Jolla, CA USA]) suspendiert. Die Zellen werden bei 4°C für 1 Minute mit Ultraschall behandelt und anschließend für 30 Minuten bei 4°C mit 10000 Upm zentrifugiert. Der Überstand (PDE10A Präparat) wurde gesammelt und bei -20°C aufbewahrt.

25

Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 10A in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 µM bis 1.6 µM hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 µM bis 0.032 µM). Jeweils 2 µL der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 µL einer Verdünnung des oben

30

beschriebenen PDE10A Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE10A Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [5',8-³H] adenosine 3', 5'-cyclic phosphate (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005µCi/µL verdünnt. Durch Zugabe von 50 µL (0.025 µCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 µL einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ.) gestoppt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC₅₀-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

Die PDE 10A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist durch folgende Beispiele belegt:

Beispiel	IC ₅₀ [nM]
16	210
43	2400
48	68
12	460
18	91
3	360
24	13
53	45

Inhibition der PDEs 1 – 5 und 7

Rekombinante PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020), PDE2A (Rosman et al. *Gene* 1997 191, 89-95), PDE3B (Miki et al. *Genomics* 1996 36, 476-485), PDE4B (Bolger et al. *Mol. Cell. Biol.* 1993 13, 6558-6571), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: AJ004865) und PDE7B (Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000 97, 472-476) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus Expressionssystems (GibcoBRL) in Sf9 Zellen exprimiert.

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE3B, PDE4B, und PDE7B wird nach dem oben für PDE 10A beschriebenen Testprotokoll bestimmt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE1C, PDE2A und PDE5A wird das Protokoll wie folgt angepaßt: Bei PDE1C werden zusätzlich Calmodulin 10^{-7} M und CaCl_2 3mM zum Reaktionsansatz gegeben. PDE2A wird im Test durch Zugabe von cGMP 1 μM stimuliert und mit einer BSA Konzentration von 0,01 % getestet. Für PDE5A wird als Substrat [$8\text{-}^3\text{H}$] cGMP (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

6-Hydroxydopamine (6-OH-DA)-Läsion an der Ratte

Die Degeneration der dopaminergen nigrostriatalen und striatopallidalen Neurotransmission stellt das Hauptkennzeichen der Parkinson'schen Erkrankung dar. Das Krankheitsbild der Parkinson'schen Erkrankung kann zu großen Teilen in einem Tiermodell simuliert werden, bei dem Ratten das Neurotoxin 6-OH-DA intracerebral injiziert wird.

Für die beschriebenen Experimente werden männliche Ratten (Harlan Winkelmann, Deutschland; Gewicht zu Versuchsbeginn: 180 - 200 g) verwendet. Die Versuchs-

tiere werden unter kontrollierten Bedingungen (Luftfeuchtigkeit, Temperatur) und einem 12 Stunden Hell-Dunkelzyklus gehalten. Die Tiere haben - sofern sie sich nicht in einem Experiment befanden - freien Zugang zu Wasser und Futter.

- 5 Den Tieren werden am Operationstag 30 Minuten vor der Läsion Pargyline (Sigma, St. Louis, MO, USA; 50 mg/kg i.p.) und Desmethyylimipramine HCl (Sigma; 25 mg/kg i.p.) verabreicht, um den Metabolismus von 6-Hydroxydopamin zu unterbinden, bzw. um die Aufnahme von 6-Hydroxydopamin in noradrenerge Strukturen zu verhindern. Nach dem Einleiten der Narkose durch Natriumpentobarbital
- 10 (50 mg/kg i.p.) werden die Versuchstiere in einen stereotaktischen Rahmen fixiert. Die Läsion der nigrostriatalen Neurotransmission geschieht durch eine unilaterale, einmalige Injektion von 8 µg 6-OH-DA HBr (Sigma, St. Louis, MO, USA), gelöst in 4 µl einer 0.01%igen Ascorbinsäure-Kochsalzlösung. Die Lösung wurde mit 1 µl/min langsam injiziert. Die Koordinaten der Injektion lauten nach König und
- 15 Klippel: 2.4 mm anterior, 1.49 mm lateral, -2.7 mm ventral. Nach der Injektion wurde die Injektionsnadel noch 5 Minuten *in situ* belassen, um die Diffusion des Neurotoxins zu erleichtern.

- Nach der Operation werden die Tiere auf eine Wärmeplatte gelegt und nach dem
- 20 Erwachen unter Kontrolle wieder in ihre Käfige verbracht und erhielten Futter und Wasser ad libidum.

- In der Verum-Gruppe werden die Tiere einen Tag nach der Operation bis zum Versuchsende 28 Tage nach der Operation mit Substanz behandelt.
- 25

Die motorischen Ausfälle nach der Läsion werden mit den folgenden Tests wie in der jeweiligen Literatur beschrieben quantifiziert:

a) Staircase Test (Koodinations-Test der Vorderpfoten):

Barnéoud et al: Effects of complete and partial lesions of the dopaminergic mesotelencephalic system on skilled forelimb use in the rat. *Neuroscience* 1995, 67, 837 – 848.

b) Accelerating Rotarod Test (Balancier-Test):

Spooren et al.: Effects of the prototypical mGlu₅ receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 406, 403 – 410.

c) Zugkraftmessung der Vorderpfoten:

Dunnet et al.: A laterised grip strength test to evaluate unilateral nigrostriatal lesions in rats. *Neurosci. Lett.* 1998, 246, 1 - 4.

MPTP-Affen- Modell

Die in vivo- Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in einem Affenmodell für die Parkinsonsche Krankheit, dem sogenannten chronischen MPTP-Modell (Bézard et al. *Brain Res.* 1997, 766, 107-112.), gezeigt werden. MPTP (= 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) ist ein Neurotoxin, das in Menschen und Tieren die für die Parkinsonsche Krankheit typische Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra verursacht. Darüber hinaus erzeugt MPTP im Menschen und im Affen die für Parkinsonsche Krankheit typischen Motorsymptome. Diese Symptome werden auf einer Parkinsonskala für Affen bewertet.

Für die Experimente werden Rhesusaffen (*Macaca fascicularis*) täglich mit MPTP (0,2mg/kg i.v.) behandelt, bis sie auf der Parkinsonskala einen Score von 8 erreicht haben. Die ersten Parkinson-Symptome treten nach 5-10 Tagen MPTP-Behandlung

auf. Aufgrund der Langzeitwirkung des Neurotoxins entwickeln sich die klinischen Symptome der Tiere weiter bis zum vollen Parkinsonismus (score>15).

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen über-
5 führt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den ange-
10 gegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung
15 von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch
20 über die Haut.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht
25 zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen
30 Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten

Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

abs.	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonyl
AIBN	α , α' -Azobis(isobutyronitril)
Aloc	Allyloxycarbonyl
aq.	wässrig
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
Bom	Benzyloxymethyl
BOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-Hexafluorophosphat
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cerammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CH	Cyclohexan
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	10-Camphersulfonsäure
Dabco	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon

DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
d.e.	Diastereomerenüberschuß
dest.	destilliert
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
DPPA	Diphenylphosphorylazid
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
e.e.	Enantiomerenüberschuß
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
fl.	flüssig
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
Fp.	Schmelzpunkt
Fr.	Fraktion
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-

	Hexafluorphosphat
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HMPA o. HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HOSu	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
Im	Imidazol-1-yl
IR	Infrarotspektroskopie
konz.	konzentriert
Kp.	Siedepunkt
krist.	kristallin / kristallisiert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium- <i>N,N</i> -diisopropylamid
LiHMDS	Lithium- <i>N,N</i> -bistrimethylsilylamid
Lit.	Literatur(stelle)
Lsg.	Lösung
m	meta
mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MEK	Methylethylketon
MEM	Methoxyethoxymethyl
MG	Molekulargewicht
MOM	Methoxymethyl
MPLC	Mitteldruckflüssigchromatographie
Ms	Methansulfonyl (Mesyl)
MS	Massenspektroskopie
MTBE	Methyl-tert.butylether
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
Nd.	Niederschlag

NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
o	ortho
p	para
p.A.	pro analysi
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Pfp	Pentafluorphenyl
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PMB	p-Methoxybenzyl
PNB	p-Nitrobenzyl
PPA	Polyphosphorsäure
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
Pr	Propyl
PS	Polystyrol (-Harz)
py	Pyridin
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-Hexafluorophosphat
RF	Rückfluß
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
subl.	sublimiert
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	tert.-Butyldimethylsilyl
TBDPS	tert.-Butyldiphenylsilyl

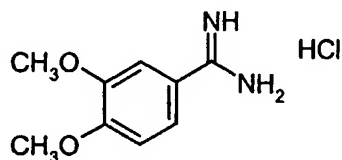
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Tetrafluoroborat
TEA	Triethylamin
techn.	technisch
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoracetanhydrid
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TIPS	Triisopropylsilyl
titr.	titriert
TMEDA	<i>N, N, N', N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMOF	Trimethylorthoformiat
TMS	Trimethylsilyl
TPP	Triphenylphosphin
TPPO	Triphenylphosphinoxid
Trt	Trityl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl (Tosyl)
TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
verd.	verdünnt
vgl.	vergleiche
Vol.	Volumen
w/w	Gewicht-zu-Gewicht-Verhältnis (einer Lösung)
wäßr.	wässrig
Z	Benzyloxycarbonyl
Zers.	Zersetzung

Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

3,4-Dimethoxybenzolcarboximidamid-Hydrochlorid

5



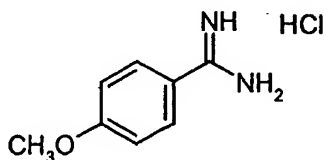
21,4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in einem Dreihalskolben mit Thermo-
meter, Kühler, Tropftrichter und mechanischen Rührer unter Argonatmosphäre in
10 200 ml wasserfreiem Toluol suspendiert und auf 0°C gekühlt. 400 mmol
Trimethylaluminium (200 ml 2 M Lösung in Hexan) werden zugetropft, und der
Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet
wird (ca. 1,5 h). Eine Lösung von 33,6 g (200 mmol) 3,4-Dimethoxybenzonitril in
100 ml trockenem Toluol wird zugetropft und die Reaktionsmischung 18 h bei 80 °C
15 gerührt.

Nach dem Abkühlen wird die Mischung bei -10°C tropfenweise mit 60 ml Methanol
versetzt und im Anschluss 90 min bei RT kräftig gerührt. Der Ansatz wird abgesaugt
und der Rückstand mit Methanol (5 x 200 ml) gewaschen. Das Filtrat wird eingengt,
20 der Rückstand mit Methanol/Diethylethergemisch und Diethylether gewaschen und
der erhaltene Feststoff (Ausbeute: 28,2 g) getrocknet. Die Waschphasen werden
eingengt, in Ethanol aufgenommen und mit Aktiv-Kohle entfärbt. Die Aktiv-Kohle
wird abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der erhaltene Rückstand wird mit
Diethylether versetzt und abgesaugt. Man erhält weitere 11,2 g Produkt.

25

Gesamtausbeute 92 % d. Th.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.45 (d,
1H), 7.47-7.53 (m, 1H).

Beispiel 2A**4-Methoxybenzocarboximidamid-Hydrochlorid**

5

Darstellung analog Beispiel 1A aus 27,0 g (200 mmol) Anisonitril.

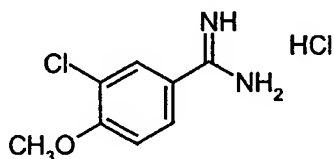
Ausbeute: 23,8 g (64 % d. Th.)

10

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.86 (s, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 9.09 (s, br. 4H).

Beispiel 3A**3-Chlor-4-methoxybenzocarboximidamid-Hydrochlorid**

15

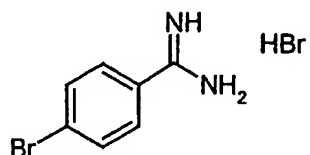


20

Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel 1A beschrieben durch Umsetzung von 4,01 g (20 mmol) Methyl-3-chlor-4-methoxybenzoat mit 4,81g (90 mmol) Ammoniumchlorid und 90 mmol Trimethylaluminium (45 ml 2 M Lösung in Hexan) in Toluol. Ausbeute: 4,36 g (91 % d. Th.)

25

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.97 (s, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 9.19 (s, bar 3H).

Beispiel 4A**4-Brombenzolcarboximidamid-Hydrobromid**

5

Im Autoklaven werden 4-Brombenzonitril (36,4 g, 200 mmol), Ammoniumbromid

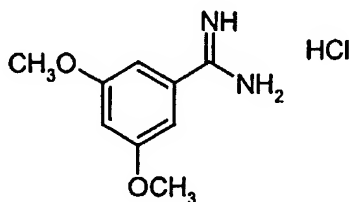
(39,2 g, 400 mmol) und Ammoniak-Gas (34,0 g, 2 mol) unter Eigendruck 9 h auf
10 140-150 °C erhitzt. Der Autoklaveninhalt wird eingeeengt und mit Ethanol ausgerührt.
Der Rückstand wird abfiltriert und erneut mit Ethanol ausgerührt. Die Extrakte
werden vereinigt und auf ca. 100 ml konzentriert. Der ausgefallene Feststoff wird
abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

15 Ausbeute 21,4 g (38 % d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.75 (d, 2H), 7.87 (d, 2H) 9.10 (s, 3H).

Beispiel 5A

20 3,5-Dimethoxybenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel 1A beschrieben durch Umsetzung von 29,4 g (180 mmol) 3,5-Dimethoxybenzonitril mit 19,1 g (360 mmol) Ammoniumchlorid und 360 mmol Trimethylaluminium (179 ml 2 M Lösung in Hexan) in Toluol.

5 Ausbeute 23,7 g (62 % d. Th.)

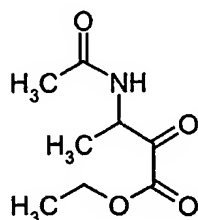
MS (DCI/NH₃): 181 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.82 (s, 6H) 6.83 (t, 1H) 7.00 (s, 2H) 9.02-9.53 (b, 3H).

10

Beispiel 6A

Ethyl 3-(acetylamino)-2-oxobutanoat



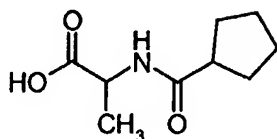
15

N-Acetyl-Alanin (4,92 g, 37, 5 mmol), 9,10 ml Pyridin und 150 mg DMAP werden in 200 ml THF gelöst und die Lösung zum Sieden gebracht. In der Siedehitze werden 8,6 ml (10,5 g, 75 mmol) Ethyloxalylchlorid zugetropft, nach beendeter Zugabe wird für weitere 3 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf 600 ml Eiswasser gegeben, mit Essigsäureethylester (4 x 150 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 200 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das erhaltene Material wird ohne Verzögerung in Ethanol gelöst weiter umgesetzt.

20

Beispiel 7A

N-(Cyclopentylcarbonyl)alanin



5

Alanin (16,8 g, 189 mmol) und 57,8 ml (415 mmol) Triethylamin werden in 200 ml Dichlormethan gelöst und 52,7 ml (415 mmol) Trimethylsilylchlorid zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei Raumtemperatur und 1 h bei 40°C gerührt. Daraufhin wird der Ansatz auf -10°C gekühlt und Cyclopentancarbonsäurechlorid
10 (25,0 g, 189 mmol) tropfenweise zugegeben und für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter Kühlung mit 100 ml Wasser versetzt, 10 min gerührt und abgesaugt. Der Rückstand wird mit Wasser und Diethylether gewaschen und bei 60°C getrocknet.

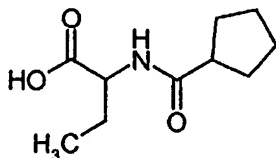
Ausbeute: 25,8 g (74 % d. Th.)

15 ¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.37 (d, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 2.66 (quint., 1H), 4.35 (q, 1H).

Beispiel 8A

2-[(Cyclopentylcarbonyl)amino]butansäure

20



Darstellung analog Beispiel 7A aus 50 g (485 mmol) 2-Aminobuttersäure.

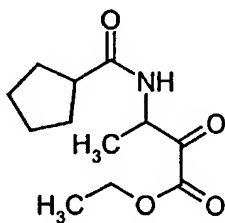
Ausbeute: 72 g (75 % d. Th.)

25 MS (ESI): 200 [M+H]⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,89 (t, 3H), 1.47-1.72 (m, 10H), 2.64 (quint., 1H), 4.10 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 12.45 (s, 1H).

Beispiel 9A

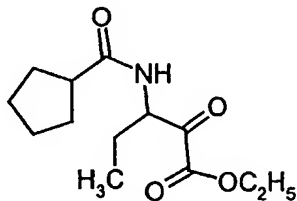
5 Ethyl 3-[(Cyclopentylcarbonyl)amino]-2-oxobutanoat



10 Darstellung analog Beispiel 6A aus N-(Cyclopentylcarbonyl)alanin. Das erhaltene Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 10A

Ethyl 3-[(cyclopentylcarbonyl)amino]-2-oxopentanoat

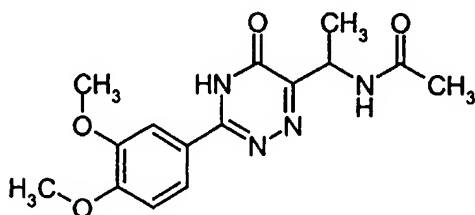


15

Darstellung analog Beispiel 6A. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 11A

N-{1-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



5

Beispiel 1A (5,42 g, 25 mmol) wird in 100 ml Ethanol vorgelegt. 1,34 ml Hydrazinhydrat (1,34 g, 27,5 mmol) werden zugegeben und der Ansatz 3 h bei 45 °C gerührt. Nach dieser Zeit wird Beispiel 6A in 50 ml Ethanol zugegeben und die Reaktionsmischung 6 h bei 80 °C Badtemperatur, anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingengt und der Rückstand flash-chromatographisch (Laufmittelgradient Dichlormethan/Methanol 40:1 bis 20:1) gereinigt.

10

Ausbeute: 2,85 g (35 % d. Th.), amorpher Feststoff.

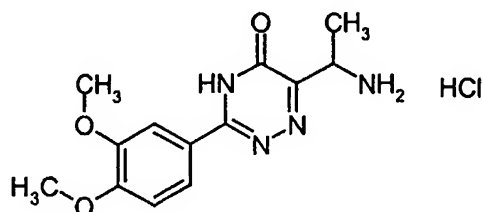
Fp.: 218°C

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.35 (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.00 (quint, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.59-7.77 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.93 (s, 1H).

Beispiel 12 A

6-(1-Aminoethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on-Hydrochlorid



5

8,00 g (25,1mmol) Beispiel 11A werden in 400 ml Ethanol vorgelegt, unter Rühren portionsweise mit 400 ml konz. Salzsäure versetzt und der Ansatz 20 h am Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird die klare, gelbe Lsg. zur Trockne eingengt, der Rückstand mit ca. 100 ml Toluol versetzt und die Lösung am Rotationsverdampfer konzentriert. Dieser Vorgang wird noch 4 Mal wiederholt. Das amorphe, gelbe Produkt wird anschließend 20 h im Hochvakuum getrocknet.

10

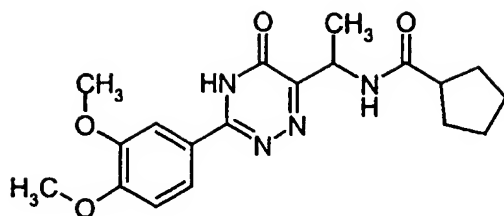
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.51 (d, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.51 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.52 (br. s, 3H).

15

Beispiel 13A

N-{1-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-cyclopentancarboxamid

20



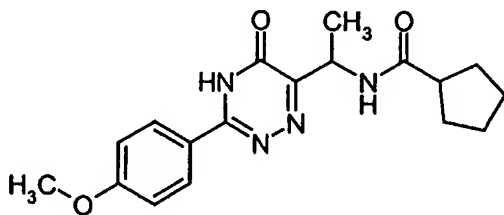
Beispiel 12A (9,00 g, 25,9 mmol) und 9,03 ml (64,7 mmol) Triethylamin werden unter Argon in 120 ml THF vorgelegt. Zu der Suspension gibt man bei 0°C tropfenweise eine Lösung von 3,43 g (25,9 mmol) Cyclopentancarbonsäurechlorid in 10 ml THF. Die Suspension wird 30 min bei 0 °C und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 200 ml Wasser und mit Dichlormethan extrahiert (5 x 100 ml). Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch [Kieselgel 60 (70-230 mesh), Laufmittel Dichlormethan/Methanol 9:1] gereinigt. Nach Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 7,00 g an Produkt (71 % d. Th.).

Fp.: 218°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (d, 3H), 1.41-1.84 (m, 8H), 2.55-2.74 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.02 (quint, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.61-7.78 (m, 2H), 8.09 (d, 2H), 13.84 (s, br 1H).

Beispiel 14A

N-{1-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-cyclopentanecarboxamid



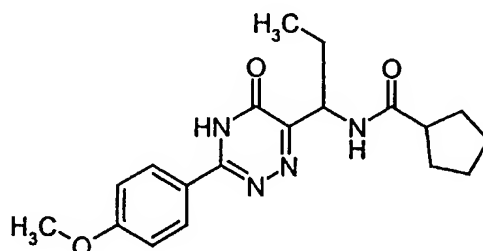
Beispiel 2A (0,93 g, 5,00 mmol) und 0,27 ml (5,50 mmol) Hydrazinhydrat werden in 25 ml Ethanol gelöst und 2,5 h bei 40°C gerührt. Nach dieser Zeit wird Beispiel 9A (Gesamtmenge) in 15 ml Ethanol zugegeben, 2 h bei 80°C Badtemperatur gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit wenig kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 440 mg (26 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (d, 3H), 1.40-1.84 (m, 8H), 2.58-2.73 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.02 (quint, 1H), 7.12 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

Beispiel 15A

N-{1-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}-cyclopentancarboxamid

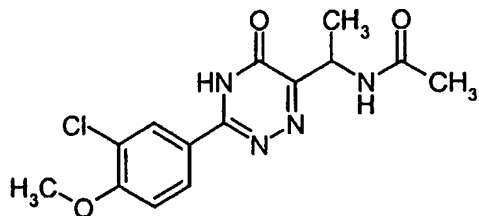


Darstellung analog Beispiel 14A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 93:7)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, 3H), 1.51-2.10 (m, 10H), 2.67 (quint, 1H), 3.88 (s, 3H), 5.77-5.94 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 8.32 (d, 2H), 13.76 (s, 1H).

Beispiel 16A

N-{1-[3-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-
acetamid



5

Darstellung analog Beispiel 11A aus 4,20 g (19,0 mmol) Beispiel 3A.

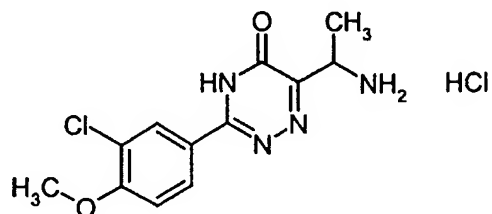
Ausbeute: 3,30 g beiger Feststoff (52 % d. Th.)

10 Fp.: 247°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.01 (quint, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 13.96 (br s, 1H).

Beispiel 17A

6-(1-Aminoethyl)-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on-Hydrochlorid



5

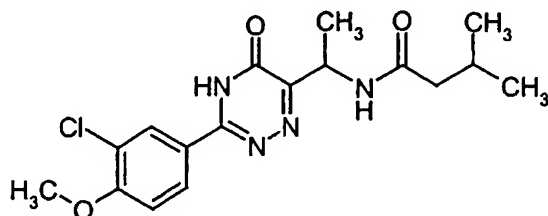
Darstellung analog Beispiel 12A aus 3,00 g (9,30 mmol) Beispiel 16A. Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.50 (d, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.53 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.44 (br. s, 3H).

10

Beispiel 18A

N-{1-[3-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-3-methylbutanamid



5

Beispiel 17A (700 mg, 2,50 mmol) und Triethylamin (1,04 ml, 7,48 mmol) werden in 15 ml trockenem THF vorgelegt. Bei 0°C wird 451 mg (3,74 mmol) 3-Methylbutansäurechlorid zugetropft und das trübe Reaktionsgemisch wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel (Laufmittelgradient Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol 20: 1) flash-chromatographisch gereinigt.

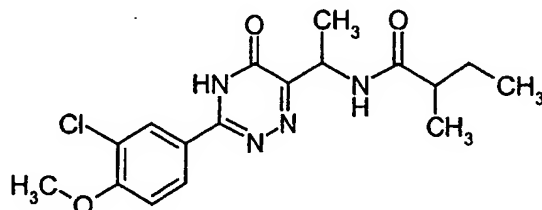
Fp.: 236°C

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.86 (d, 6H), 1.32 (d, 3H), 1.87-2.02 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.04 (quint, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.03-8.19 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 13.96 (s, br 1H).

Beispiel 19A

N-{1-[3-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-2-methylbutanamid



5

Darstellung analog Beispiel 18A aus 700 mg (2,50 mmol) Beispiel 17A und 451 mg (3,74 mmol) 2-Methylbutansäurechlorid.

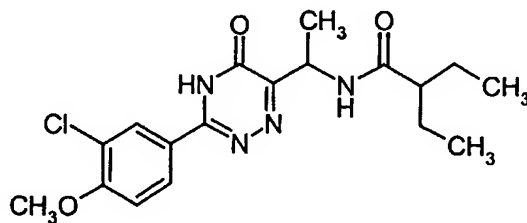
10 Fp.: 223°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,80 (t, 3H), 0,96 (d, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,41-1,55 (m, 1H), 2,03-2,33 (m, 2H), 2,55 (s, verdeckt, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,94-5,12 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,96-8,19 (m, 3H), 13,46 (s, br 1H).

15

Beispiel 20A

N-{1-[3-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-2-ethylbutanamid



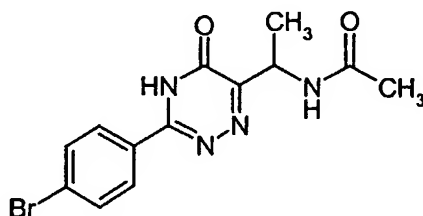
20

Darstellung analog Beispiel 18A aus 700 mg (2,50 mmol) Beispiel 17A und 504 mg (3,74 mmol) 2-Ethylbutansäurechlorid.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.80 (t, 6H), 1.22-1.51 (m, 4H), 1.33 (d, 3H), 1.99-2.11 (m, 1H), 2.55 (s, verdeckt, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.01-5.15 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.03-8.20 (m, 3H), 13.92 (s, br 1H).

5 **Beispiel 21A**

N-{1-[3-(4-Bromphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



- 10 Beispiel 4A (11,8 g) wird in 150 ml Ethanol vorgelegt. 3,50 ml Hydrazinhydrat (3,60 g, 27,5 mmol) werden zugegeben und der Ansatz 1 h gerührt. Nach dieser Zeit wird Beispiel 6A (16,8 g) in 76 ml Ethanol zugetropft und die Reaktionsmischung 3 h bei 80°C Badtemperatur, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt und der Rückstand flash-chromatographisch (Laufmittel
15 Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 4,58 g (15 % d. Th.), amorpher Feststoff

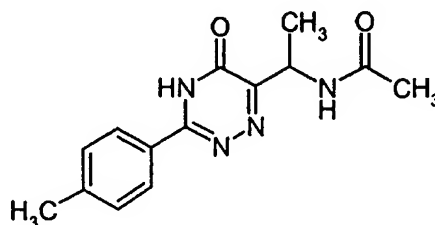
MS (ESI): 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.54 (d, 3H), 2.07 (s, 3H), 4.31-4.48 (m, 1H), 5.26-5.41 (m, 1H), 7.43-7.57 (b, 1H), 7.66 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).

Beispiel 22A

N-{1-[3-(4-Methylphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



5

Darstellung analog Beispiel 21A ausgehend von 4-Methylbenzamidin-Hydrochlorid.

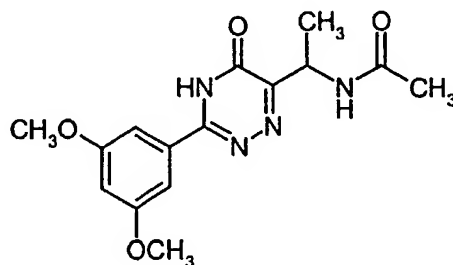
MS (ESI): 273 [M+H]⁺;

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 5.02 (quin., 1H), 7.39 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 13.74-14.05. (b, 1H).

Beispiel 23A

N-{1-[3-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid

15



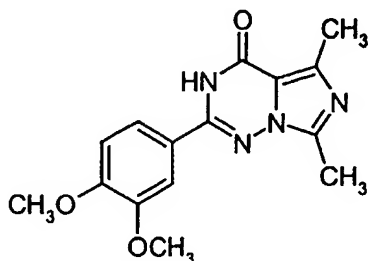
Darstellung analog Beispiel 21A ausgehend von Beispiel 5A.

20 MS (ESI): 319 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (d, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 5.02 (m, 1H), 6.77. t, 1H, 7.21 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.95-14.10, b, 1H.

Beispiel 24A

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Beispiel 11A (2,60 g, 8,13 mmol) wird in 100 ml 1,2-Dichlorethan vorgelegt und die Lösung mit 0,19 ml (2,04 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Der Ansatz wird 24 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt der Rückstand mit Wasser (2 x 50 ml) und Diethylether (50 ml) gewaschen und getrocknet.

10

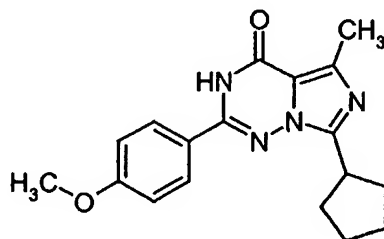
Ausbeute: 1,90 g (77 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.55 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.13 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H).

15

Beispiel 25A

7-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



20

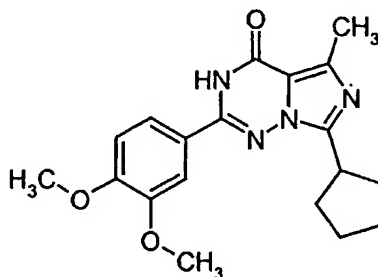
Beispiel 14A (342 mg, 1,00 mmol) wird in 1,2-Dichlorethan vorgelegt und die Lösung mit Phosphorylchlorid (0,02 ml, 0,25 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 5 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf 50 ml Eiswasser gegeben und mit Essigsäureethylester (5 x 50 ml) ausgeschüttelt. Die
5 vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), eingengt und flash-chromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 40 :1) gereinigt.

Ausbeute 180 mg (56 % d. Th.)

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.55-2.12 (m, 8H), 3.56 (quint, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.08 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 11.69 (s, 1H).

Beispiel 26A

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-
15 on



2,90 g (7,79 mmol) Beispiel 13A und 0,33 ml (3,50 mmol) Phosphorylchlorid
20 werden in 200 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und der Ansatz für 16 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf 500 ml Eiswasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird flash-chromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20:1) gereinigt.

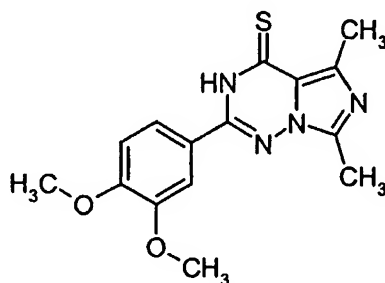
25

Ausbeute: 2,41 g, (87 % d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.66-2.21 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.72 (quint, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 12.28 (s, 1H).

Beispiel 27A

5 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-thion



10 Phosphorpentasulfid (666 mg, 3,00 mmol) und Beispiel 24A (300 mg, 1,00 mmol) werden unter Argon in 20 ml Pyridin gelöst und für 24 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wird nach dem Abkühlen auf 50 ml Wasser gegeben und mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat) und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 40:1 bis 20:1) gereinigt.

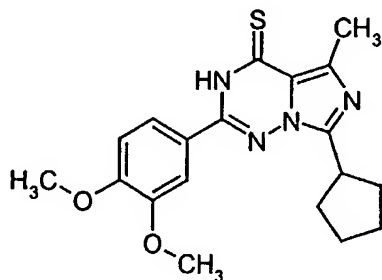
15 Man erhält 198 mg (63 % d. Th.) Produkt.

Fp.: 217°C

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.53 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.52-7.72 (m, 2H), 12.73 (s, 1H).

Beispiel 28A

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-thion



5

Darstellung analog Beispiel 27A aus 150 mg (0,42 mmol) Beispiel 41A.

Ausbeute: 134 mg (85 % d. Th.)

10

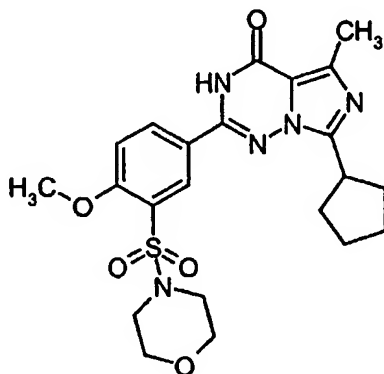
Fp.: 209°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.68-2.21 (m, 8H), 2.82 (s, 3H), 3.63 (quint, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 9.15 (s, 1H)

15

Beispiel 29A

7-Cyclopentyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Eine Lösung von 130 mg (0,40 mmol) Beispiel 25A in 2 ml Dichlormethan wird bei 0°C unter Argon zu 0,54 ml (8,02 mmol) Chlorsulfonsäure getropft. Die Lösung wird für 1,5 h bei RT gerührt und anschließend tropfenweise auf 20 g Eis gegeben. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert (3x 10 ml) und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Natriumsulfat). Zu dieser Lösung wird Morpholin (0,07ml, 0,80 mmol) gegeben und der Ansatz über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80:1) gereinigt.

15

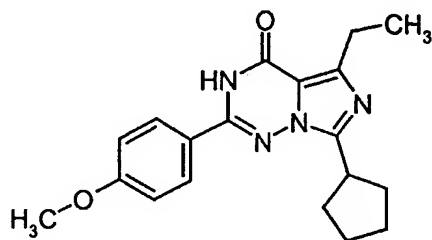
Ausbeute: 103 mg (54 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.65-2.23 (m, 8H), 2.65 (s, 3H), 3.23-3.36 (m, 4H), 3.64 (quint, 1H), 3.68-3.80 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.37 (s, 1H).

20

Beispiel 30A

7-Cyclopentyl-5-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

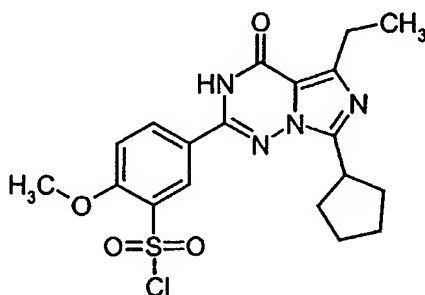
Darstellung analog Beispiel 26A.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.22 (t, 3H), 1.56-2.14 (m, 8H), 2.88 (q, 2H), 3.58 (quint, 1H), 3.84 (s, 3H), 7.09 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 11.68 (s, 1H).

10

Beispiel 31A

5-(7-Cyclopentyl-5-ethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methoxybenzolsulfonylchlorid



15

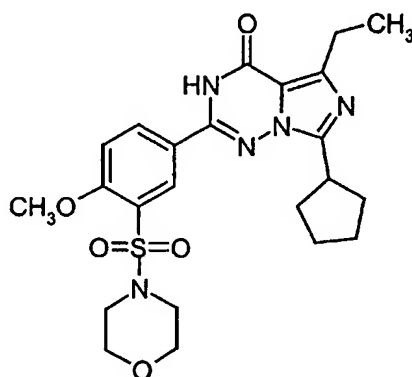
Beispiel 30A (1,02 g, 3,00 mmol) wird unter Argon portionsweise in 20 ml Chlorsulfonsäure eingetragen (Eisbadkühlung) und 2 h bei RT gerührt. Die klare, gelbliche Lsg. wird langsam, in kleinen Portionen in ca. 500 ml Eiswasser eingetragen und mit einem Gemisch aus Essigsäureethylester/THF 2:1 (2 x je 200 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat),
20
filtriert und eingeeengt. Man erhält 1,2 g (92 % d. Th.) kristallines Produkt.

Fp.: 204°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.30 (t, 3H), 1.57-2.29 (m, 8H), 3.04 (q, 2H), 3.74 (quint, 1H), 3.85 (s, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.92-7.98 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 12.64 (s, 1H).

Beispiel 32A

7-Cyclopentyl-5-ethyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



Beispiel 31A (103 mg, 0,24mmol) wird unter Argon in THF gelöst und bei RT tropfenweise mit 0,08 ml (0,94 mmol) Morpholin versetzt. Man lässt 15 h bei RT rühren, verdünnt mit 10 ml Essigsäureethylester und wäscht mit 2 N Salzsäure (ca. 10 ml). Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und zur Trockne eingeeengt. Man erhält 130 mg kristallines Rohprodukt.

Das Rohmaterial wird in Essigsäureethylester gelöst, über eine Fritte mit Kieselgel 60 (70-230 mesh) gegeben, das Filtrat eingeeengt, der krist. Rückstand mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Der farblose Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

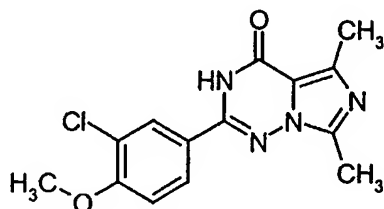
Ausbeute: 105 mg (91 % d. Th.)

Fp.: 204°C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (t, 3H), 1.51-2.23 (m, 8H), 3.05 (q, 2H), 3.24-3.36 (m, 4H), 3.65 (quint, 1H), 3.69-3.80 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 7.18 (d, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.91 (s, 1H).

Beispiel 33A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



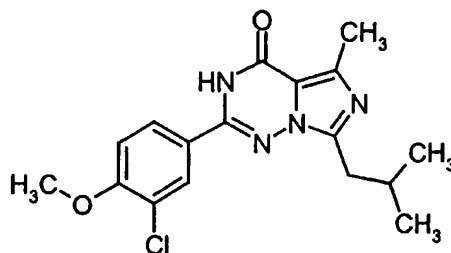
0,92 g (2,85 mmol) Beispiel 16A werden in 50 ml Dichlormethan suspendiert und mit 0,15 ml (1,57 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Es wird 2 Stunden unter Sieden gerührt und eingeeengt. Der Eindampfrückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 95:5 eluiert. Man erhält 283 mg (33 % d. Th.) leicht beigegefärbte Kristalle.

MS (DCI/NH₃): 305 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.45 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 11.73 (s, 1H).

Beispiel 34A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-isobutyl-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



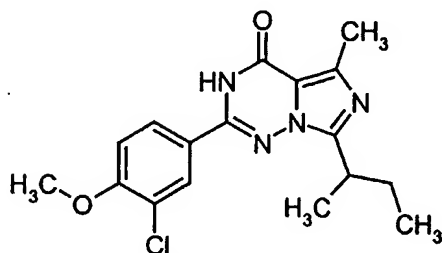
Darstellung analog Beispiel 26A aus 250 mg (0,69 mmol) Beispiel 18A.

Ausbeute: 190 mg (76 % d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,94 (d, 6H), 2.07-2.26 (m, 1H), 3.55 (s, verdeckt, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.96-8.07 (m, 3H), 11.86 (s, br 1H).

Beispiel 35A

7-sec-Butyl-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



Darstellung analog Beispiel 26A aus 295 mg (0,81 mmol) Beispiel 19A.

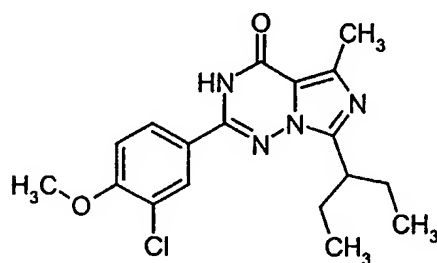
Ausbeute: 240 mg (73 % d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.83 (t, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.61-1.93 (m, 2H),
2.54 (s, 3H), 3.31-3.54 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H), 8.09
5 (d, 1H), 12.06 (s, br 1H).

Beispiel 36A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-(1-ethylpropyl)-5-methylimidazo[5,1-
f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

10



Darstellung analog Beispiel 26A aus 317 mg (0,84 mmol) Beispiel 20A.

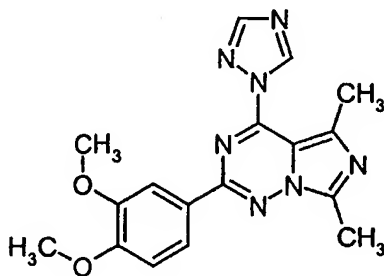
15 Ausbeute: 240 mg (76 % d. Th.)

Fp.: 228°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.77 (t, 6H), 1.65-1.88 (m, 4H), 2.55 (s,
20 verdeckt, 3H), 3.11-3.32 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 8.08
(d, 1H), 11.92 (s, br 1H).

Beispiel 37A

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

0,53 ml (879 mg, 5,67 mmol) Phosphorylchlorid werden unter Argon zu einer Lösung von 568 mg (1,89 mmol) Beispiel 24A in 80 ml trockenem Pyridin bei 0 ° C zugetropft und der Ansatz für 20 min gerührt. Anschließend wird bei 0 ° C eine Lösung von 3,33 g (47 mmol) 1,2,4-Triazol in 80 ml trockenem Pyridin zugegeben und der Ansatz nach beendeter Zugabe bei RT für 16 h gerührt. Die dunkelrote Reaktionsmischung wird eingengt, der Rückstand mit 150 ml Eiswasser versetzt, und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert (3 x 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flash-chromatographisch gereinigt (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 40:1). Man erhält 238 mg (36 % d. Th.) an Produkt.

10

15

MS (ESI): 352 [M+H]⁺

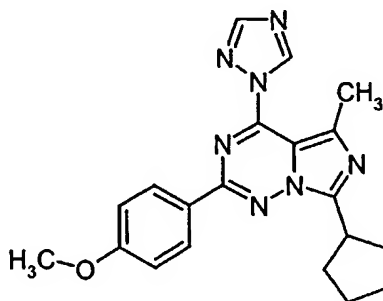
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.81 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (q, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

20

Fp.: 220°C

Beispiel 38A

7-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

0,11 ml (124 mg, 1,15 mmol) Phosphorylchlorid werden zu einer Lösung von 124 mg (0,38 mmol) Beispiel 25A in 20 ml trockenem Pyridin bei 0° C zugetropft und der Ansatz für 20 min gerührt. Anschließend wird bei 0°C eine Lösung von 674 mg (9,56 mmol) 1,2,4-Triazol in 20 ml trockenem Pyridin zugegeben und der Ansatz nach beendeter Zugabe für 6 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 50 ml Eiswasser versetzt. Man extrahiert mit Dichlormethan (3 x 50 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen (Natriumsulfat), und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird flash-chromatographisch gereinigt (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20:1).

15

Ausbeute: 85 mg (59 % d. Th.)

Fp.: 170°C;

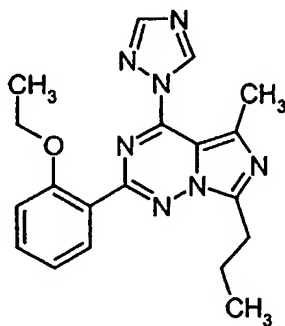
20

MS (ESI): 376 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.67-2.20 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 3.80 (quint, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.10 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).

Beispiel 39A

Ethyl 2-[5-methyl-7-propyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]phenylether



5

Darstellung analog Beispiel 37A aus 2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (4,69 g, 15,0 mmol; Darstellung nach WO 99/24433).

10

Ausbeute: 4.06 g (75 % d. Th.) gelber Feststoff.

Fp.: 128-129°C;

15

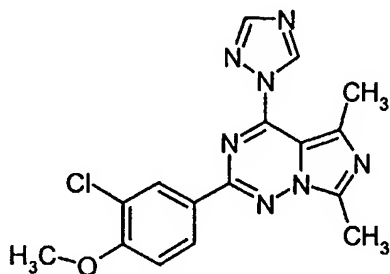
MS (ESI): 364 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.93 (sex., 2H), 2.40 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 4.18 (quart., 2H), 7.08 (quart., 2H), 7.47 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

20

Beispiel 40A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 37A aus 98 mg (0,32 mmol) Beispiel 51A. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 95:5).

10

Ausbeute: 57 mg (50 % d. Th.) Feststoff.

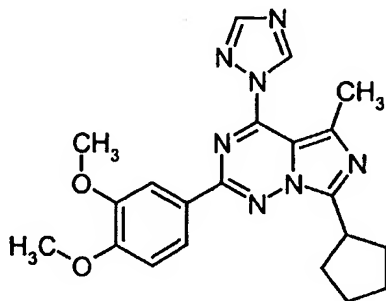
Fp.: 258-259°C;

15 MS (ESI): 356 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.81 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.37 (s, 1H).

Beispiel 41A

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 37A aus 3,96 g (11,2 mmol) Beispiel 26A.

Ausbeute: 3,22 g (71 % d. Th.)

10

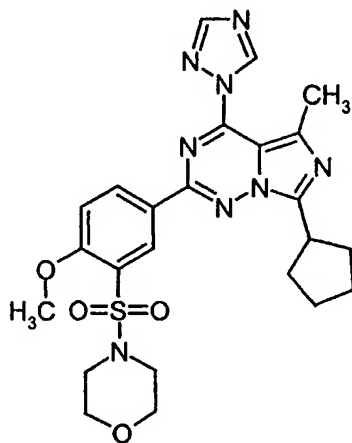
Fp.: 194°C;

MS (DCI): 406 [M+H]⁺;

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.69-2.21 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 3.82 (quint, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.13 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.02 (q, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

Beispiel 42A

7-Cyclopentyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 37A aus 97 mg (0,20 mmol) Beispiel 29A.

MS (ESI): 525 [M+H]⁺;

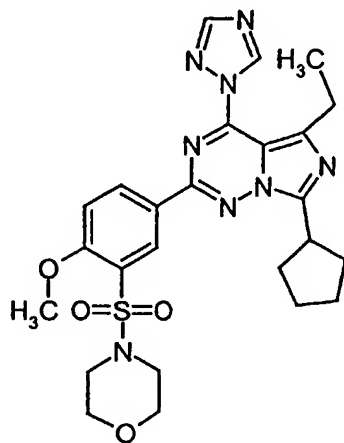
10

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.70-2.33 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 3.24-3.37 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H), 3.85 (quint, 1H), 4.04 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.51-8.57 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

15

Beispiel 43A

7-Cyclopentyl-5-ethyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 37A aus 700 mg (1,44 mmol) Beispiel 35A.

Ausbeute: 772 mg (97 % d. Th.), rot-brauner Feststoff

10

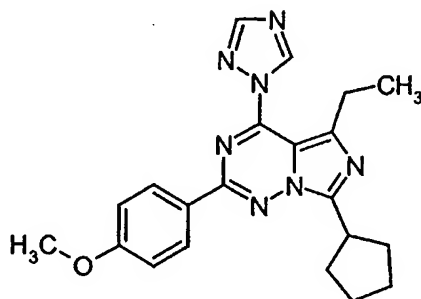
MS (ESI): 539 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, 3H), 1.73-2.27 (m, 8H), 3.24-3.36 (m, 6H), 3.71-3.78 (m, 4H), 3.85 (quint, 1H), 4.04 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.52-8.55 (m, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.35 (s, 1H).

15

Beispiel 44A

4-[7-Cyclopentyl-5-ethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]phenylmethylether



5

Darstellung analog Beispiel 37A aus 605 mg (1,79 mmol) Beispiel 30A.

Ausbeute: 636 mg (91 % d. Th.)

10

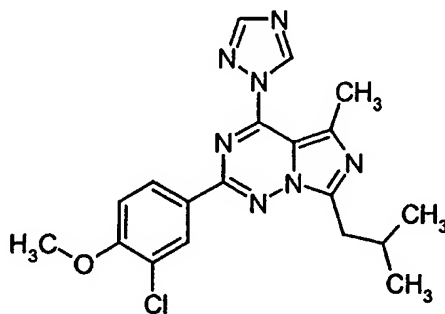
MS (ESI): 390 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (t, 3H), 1.65-2.24 (m, 8H), 3.15 (q, 2H), 3.80 (quint, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.11 (d, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).

15

Beispiel 45A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-isobutyl-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



20

Darstellung analog Beispiel 37A aus 175 mg (0,50 mmol) Beispiel 34A.

Ausbeute: 54 mg (25 % d. Th.)

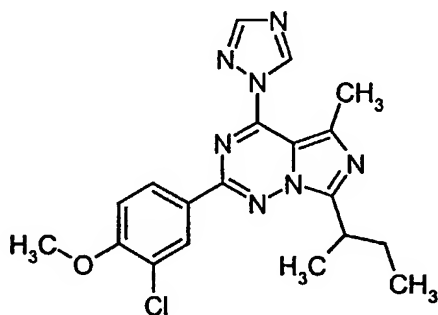
5 Fp.: 193°C;

MS (ESI): 398 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.99 (d, 6H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.74 (s, 3H),
10 3.04 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 8.37 (q, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.90
(s, 1H).

Beispiel 46A

7-sec-Butyl-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-
15 imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



Darstellung analog Beispiel 37A aus 220 mg (0,63 mmol) Beispiel 35A.

20

Ausbeute: 118 mg (45 % d. Th.)

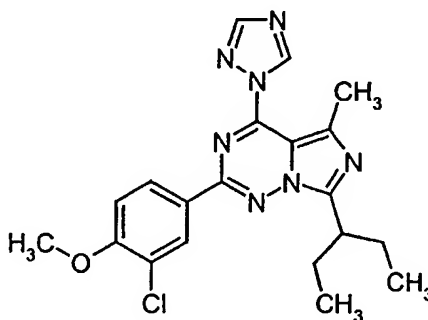
Fp.: 227°C;

25 MS (ESI): 347 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.86 (t, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.66-2.05 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.50-3.72 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 8.33-8.45 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

5 **Beispiel 47A**

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-(1-ethylpropyl)-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



10

Darstellung analog Beispiel 37A aus 229 mg (0,63 mmol) Beispiel 36A.

Ausbeute: 150 mg (53 % d. Th.)

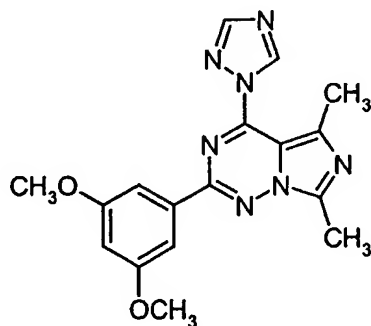
15 Fp.: 197°C;

MS (ESI): 412 [M+H]⁺;

20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.79 (t, 6H), 1.70-1.99 (m, 4H), 2.74 (s, 1H), 3.39-3.58 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 8.30-8.48 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

Beispiel 48A

2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin



Darstellung analog Beispiel 37A.

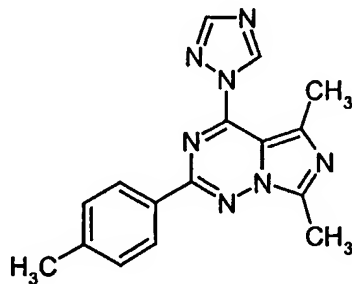
Fp.: 203-205°C;

MS (ESI): 305 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.76 (d, 6H), 3.87 (s, 6H), 6.71 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

Beispiel 49A

5,7-Dimethyl-2-(4-methylphenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin



Darstellung analog Beispiel 37A.

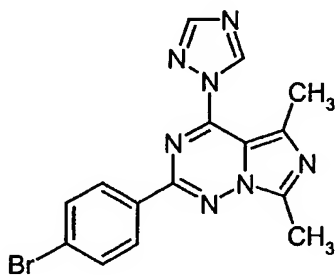
Fp.: 190-191°C;

5 MS (ESI): 305 (M)⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.41 (s, 3H), 2.72 (d, 6H), 7.36 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

10 **Beispiel 50A**

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



15 Darstellung analog Beispiel 37A.

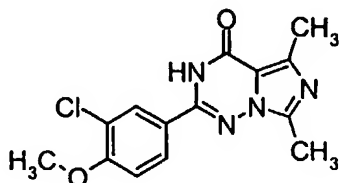
MS (DCI/NH₃): 370 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.69 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 7.72 (m, 2H), 8.32

20 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

Beispiel 51A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

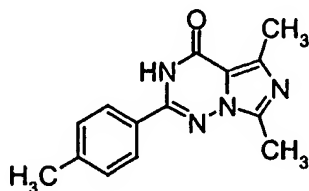
11.0 g (34,1 mmol) offenkettige N-Acetylverbindung werden in 598 ml Dichlorethan suspendiert, danach gibt man 7,84 g (51,2 mmol, 1,5 eq.) Phosphorylchlorid zu und kocht 2 Stunden am Rückfluss. Nach DC-Kontrolle werden erneut 0,5 Äquivalente Phosphorylchlorid dazugegeben und weiter gekocht. Aufarbeitung erfolgt durch
10 einrotieren des Ansatzes und Zugabe von etwas Methanol. Der ausgefallene beige Feststoff wird abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und getrocknet (4,52 g). 200 mg der Kristalle werden an 30 g Kieselgel 60 mit Methylenchlorid/Methanol (97:3) chromatographiert und ergeben 52 mg Produkt.

15 MS (DCI/NH₃): m/z = 305 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.45 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 11.73 (s, 1H).

20 **Beispiel 52A**

5,7-Dimethyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



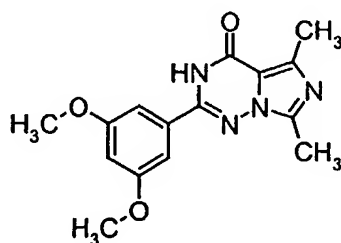
5 g (18,4 mmol) offenkettige N-Acetylverbindung werden in 150 ml Dichlorethan gelöst und mit 4,22 g (27,5 mmol, 1,5 eq.) Phosphorylchlorid 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Aufarbeitung erfolgt durch einrotieren des Ansatzes. Der Rückstand wird an 25 g Kieselgel 60 mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) chromatographiert und nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 4 g Produkt (83 % d.Th.).

MS (ESI): $m/z = 255 [M+H]^+$;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.41$ (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 12.50 (s, 1H).

Beispiel 53A

2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



6,33 g (19,9 mmol) offenkettige N-Acetylverbindung werden in 234 ml Dichlorethan gelöst und mit 4,58 g (29,8 mmol, 1,5 eq.) Phosphorylchlorid 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Niederschlag mit Dichlorethan gewaschen und in Methanol, Aceton, Essigsäureethylester suspendiert und erneut isoliert. Nach Trocknen im Hochvakuum ergeben sich 5,83 g Produkt (92% d.Th.).

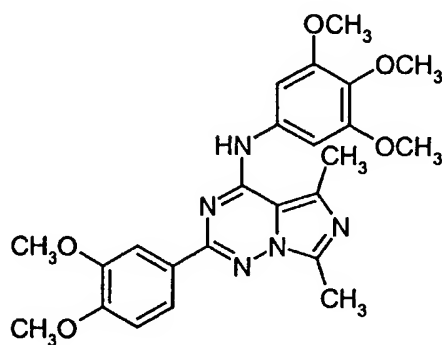
MS (ESI): $m/z = 301 [M+H]^+$;

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.61 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 6.77 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 12.35-12.52 (b, 1H).

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f]-
5 [1,2,4]triazin-4-amin



30 mg (0,09 mmol) Beispiel 37A werden in 2 ml Pyridin vorgelegt und mit einer
10 Lösung von 180 mg (0,96 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin in 4 ml Pyridin versetzt.
Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen
wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch
HPLC (Laufmittel: Acetonitril-Wasser-Gemisch) gereinigt.

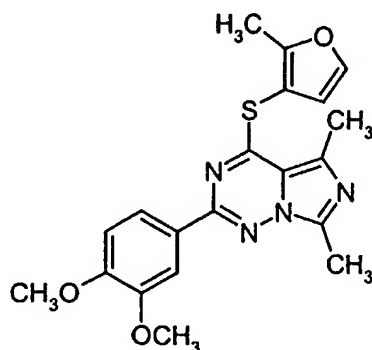
15 Ausbeute: 20 mg (46 % d. Th.)

Fp.: 226°C;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ = 2.59 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.78 (s,
20 3H), 3.81 (s, 9H), 7.07 (d, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.84 (q, 1H), 8.79 (s, 1H).

Beispiel 2

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-[(2-methyl-3-furyl)sulfanyl]imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin



5

180,5 mg (1,42 mmol) 2-Methyl-3-furanthiol (ca. 90 %ig) und 0,32 ml (352 mg, 1,57 mmol) 15-Krone-5 werden zu einer Suspension von 58 mg (1,45 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffin) in 5 ml trockenen THF zugegeben und der Ansatz 15 min gerührt. Eine Lösung von 100 mg (0,28 mmol) Beispiel 37A in 10 ml trockenem THF und 3 ml trockenem Dichlormethan wird zugegeben und die Reaktionsmischung für 27 h bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohmaterial durch HPLC gereinigt.

15 Ausbeute: 28 mg (25 % d. Th.)

Fp.: 156°C;

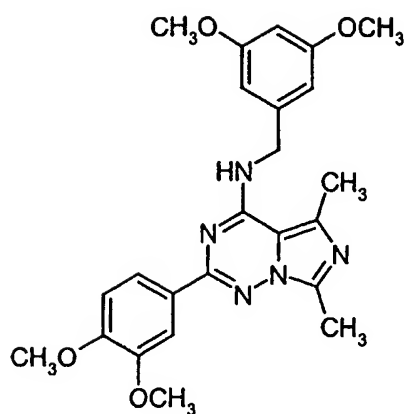
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (q, 1H), 7.84 (s, 1H).

20

Beispiel 3

N-(3,5-Dimethoxybenzyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin

25



5 Analog Beispiel 1 aus Beispiel 37A (80 mg, 0,23 mmol) und 3,5-Dimethoxybenzyl-amin (396 mg, 2,32 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80:1).

Ausbeute: 86 mg (84 % d. Th.)

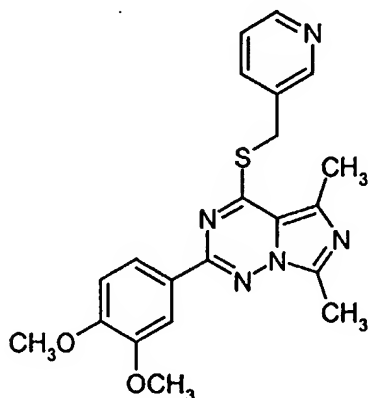
10 Fp.: 174°C;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.61 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.90 (d, 2H), 5.68 (t, 2H), 6.40 (t, 1H), 6.57-6.63 (m, 3H), 6.93 (d, 2H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.94-8.03 (m, 1H).

15

Beispiel 4

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-[(3-pyridinylmethyl)sulfanyl]imidazo-
[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Eine Lösung von Beispiel 27A (50 mg, 0,16 mmol) in 5 ml DMSO wird zu 5 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Anschließend werden 80 mg (0,32 mmol) 3-Picolylbromid-Hydrobromid zugesetzt und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf 50 ml Dichlormethan gegossen und mit Wasser (3 x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohmaterial wird durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20:1) gereinigt.

15

Fp.: 161°C;

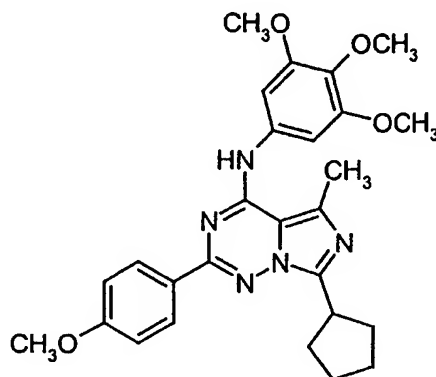
MS (ESI): 409 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.68 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.17-7.31 (m, 1H), 7.75-7.90 (m, 3H), 7.95-8.04 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

20

Beispiel 5

7-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Darstellung analog Beispiel 1 aus 60 mg (0,16 mmol) Beispiel 38A und 308 mg (1,63 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80:1) und Umkristallisation aus Pentan/Dichlormethan.

10

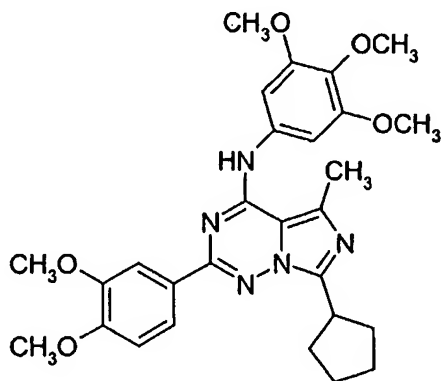
Ausbeute: 46 mg (59 % d. Th.)

Fp.: 180°C;

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.65-2.31 (m, 8H), 2.79 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 6.95 (d, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 8.29 (d, 2H).

Beispiel 6

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

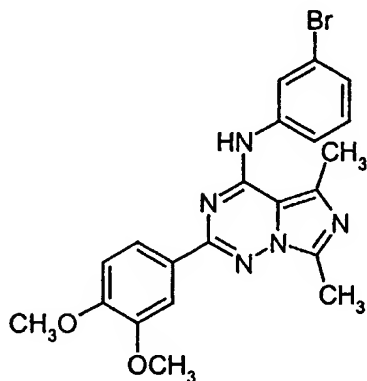
Beispiel 41A (400 mg 0,99 mmol) und 3,4,5-Dimethoxyanilin (373 mg, 1,97 mmol) werden in 5 ml Diglyme gelöst und der Ansatz für 16 h bei 170°C gerührt. Die dunkelbraune Lösung wird nach dem Abkühlen mit je 50 ml Wasser und Dichlor-
10 methan versetzt und die organische Phase abgetrennt. Diese wurde mit Wasser (4 x 30 ml) und 2N Salzsäure (50 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), und eingengt. Das Rohprodukt wird flash-chromatographiert (Laufmittel Dichlor-
methan/Methanol 25:1). Das Produkt fällt als zähes Öl an, das mit Diethylether ver-
rieben, erneut eingengt, und im Hochvakuum getrocknet wird. Man erhält 197 mg
15 (38 % d. Th.) farblose Kristalle.

Fp.: 164°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.66-2.92 (m, 8H), 3.64-3.86 (m, 1H), 3.88 (s, 3H),
20 3.93 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.84-
7.89 (m, 1H), 7.92-8.01 (m, 1H).

Beispiel 7

N-(2-Bromphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-
[1,2,4]triazin-4-amin



5

Darstellung analog Beispiel 1 aus 54 mg (0,15 mmol) Beispiel 38A und 275 mg
(1,57 mmol) 2-Bromanilin. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie
(Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80:1).

10

Ausbeute: 28 mg (40 % d. Th.)

Fp.: 187°C;

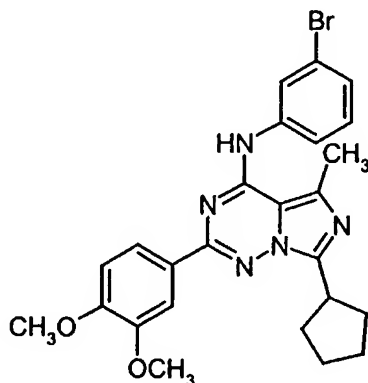
15 MS (EI): 455 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.72 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (s,
3H), 6.98 (d, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.85 (s,
1H), 7.89-7.99 (m, 2H), 8.89-8.99 (m, 1H).

20

Beispiel 8

N-(2-Bromphenyl)-7-cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

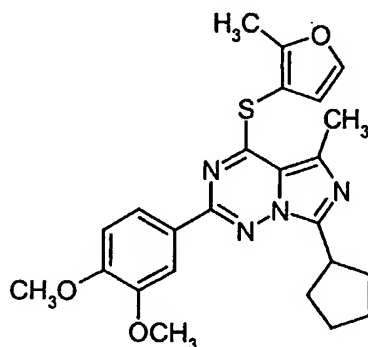
80 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A und 68 mg (0,39 mmol) 2-Bromanilin werden in 10 ml THF gelöst und der Ansatz für 4 h bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand flash-chromatographisch (Laufmittel
10 Dichlormethan/Methanol 80:1) gereinigt. Man erhält 79 mg (79 % d. Th.) an Produkt.

Fp.: 159°C;

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.70-2.26 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 3.76 (quint, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.97 (d, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H), 8.90-8.97 (m, 1H)

Beispiel 9

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-4-[(2-methyl-3-furyl)sulfanyl]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

50 mg (0,39 mmol) 2-Methyl-3-furanthiol (ca. 90 %ig) werden zu einer Suspension von 16 mg (0,39 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffin) in 3 ml trockenen THF zugegeben und der Ansatz 15 min gerührt. Eine Lösung von 80 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A in 7 ml trockenem THF wird zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohmaterial flash-chromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80:1) gereinigt.

15 Ausbeute: 74 mg (83 % d. Th.)

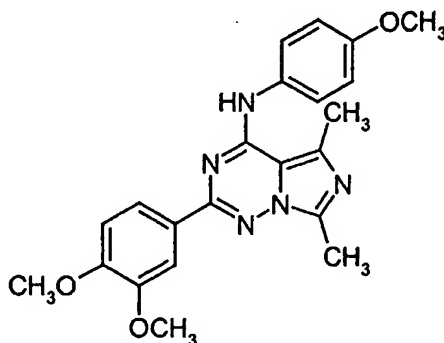
Fp.: 139°C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69-2.23 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.54 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H).

20

Beispiel 10

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(4-methoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

Beispiel 37A (117 mg, 0,33 mol) und 4-Methoxyanilin (62 mg, 0,50 mmol) werden in 10 ml Diglyme über Nacht bei 170°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 50 ml Wasser versetzt, und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Der erhaltene Feststoff wird in 20 ml Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase mit 20 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und eingeeengt. Der erhaltene dunkle Rückstand wird in Ether suspendiert und abgesaugt. Man erhält einen farblosen Feststoff, der im Hochvakuum getrocknet wird.

15 Ausbeute: 82 mg (61 % d. Th.)

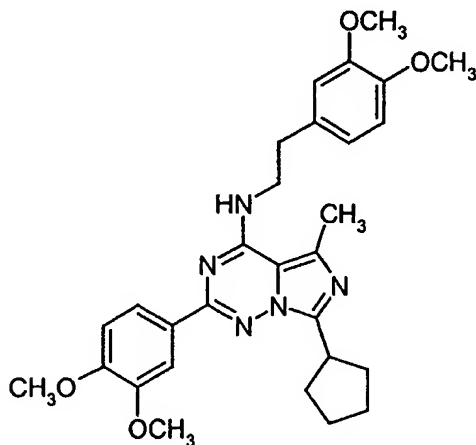
Fp.: 151°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.70 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.82-7.10 (m, 4H), 7.61-7.75 (m, 2H), 7.85-7.99 (m, 2H).

20

Beispiel 11

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

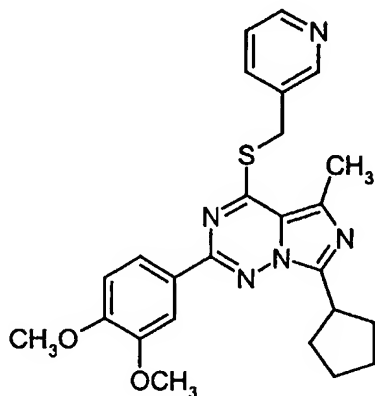
Beispiel 41A (82 mg, 0,20 mmol) und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin (73 mg, 0,40 mmol) werden in 10 ml Dioxan für 18 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flash-chromatographisch (Laufmittelgradient Cyclohexan-Cyclohexan/Essigsäureethyl-
10 ester 2:1) gereinigt. Ausbeute: 76 mg (73 % d. Th.)

MS (ESI): 518 [M+H]⁺;

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.79-0.93 (m, 2H), 1.62-2.25 (m, 8H), 2.46 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.71 (quint, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.39 (t, 1H), 6.72-6.89 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H).

Beispiel 12

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-4-[(3-pyridinylmethyl)sulfanyl]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 4 aus 55 mg (0,15 mmol) Beispiel 28A und 75 mg (0,30 mmol) 3-Picolylbromid-Hydrobromid. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 40:1).

10

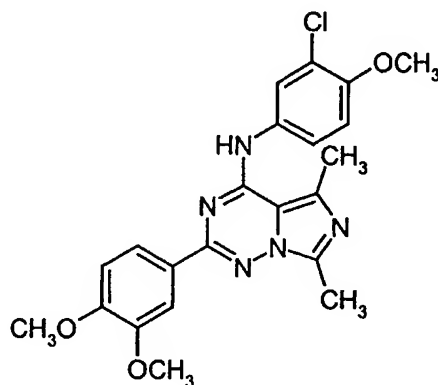
Ausbeute: 55 mg (80 % d. Th.)

Fp.: 143°C;

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69-2.23 (m, 8H), 2.69 (s, 3H), 3.73 (quint, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

Beispiel 13

N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

65 mg (0,18 mmol) Beispiel 37A und 162 mg (0,92 mmol) 3-Chloranisidin werden analog Beispiel 14 umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 48 h. Das Rohmaterial wird durch HPLC (Laufmittel Acetonitril-Wasser-Gemisch) gereinigt. Neben dem gewünschten Produkt (30 mg, 37 % d. Th.) werden noch 17 % Beispiel 37A zurückgewonnen.

10

Fp.: 195°C;

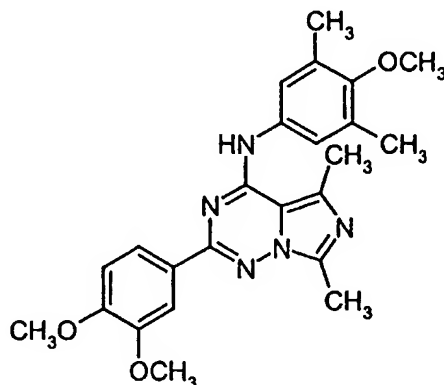
15 MS (ESI): 440 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.71 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.17-7.32 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.85-7.97 (m, 2H), 8.14 (d, 1H).

20

Beispiel 14

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5,7-dimethylimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

67 mg (0,19 mmol) Beispiel 37A und 144 mg (0,95 mmol) 4-Methoxy-3,5-dimethylanilin werden in 10 ml Pyridin über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 50 ml Dichlormethan verdünnt und mit
10 1 N Salzsäure (3 x 50 ml), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 50 ml), und Wasser (50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 100:1).

15 Ausbeute: 32 mg (38 % d. Th.), daneben werden 25 % Beispiel 37A wiedergewonnen.

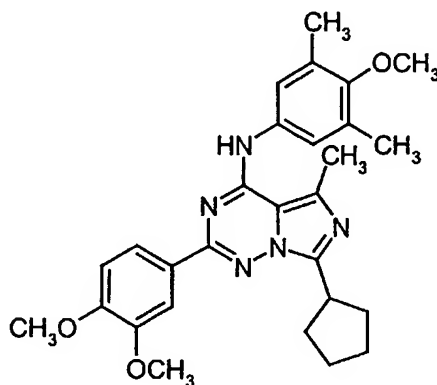
Fp.: 173°C;

20 MS (ESI): 434 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H).

Beispiel 15

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Analog Beispiel 14 werden 80 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A und 149 mg (0,99 mmol) 4-Methoxy-3,5-dimethylanilin umgesetzt. Nach flash-chromatographischer Reinigung (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80:1) werden 15 % Beispiel 41A zurückgewonnen und 57 mg (59 % d. Th.) an Produkt erhalten.

10

Fp.: 180°C;

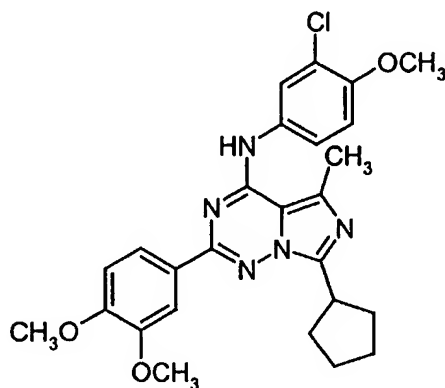
MS (ESI): 488 [M+H]⁺;

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.67-2.26 (m, 8H), 2.35 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.86-7.97 (m, 2H).

Beispiel 16

N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Beispiel 41A (78 mg, 0,19 mmol) wird in 15 ml DMSO vorgelegt, 3-Chlor-p-anisidin (168 mg, 0,96 mmol) und Kaliumfluorid (23 mg, 0,38 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird
10 der Ansatz auf 100 ml Dichlormethan gegossen und mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen (3 x 50 ml). Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat) und eingengt. Das Rohprodukt wird durch HPLC gereinigt.

Man erhält 27 mg (28 % d. Th.) eines Feststoffes.

15

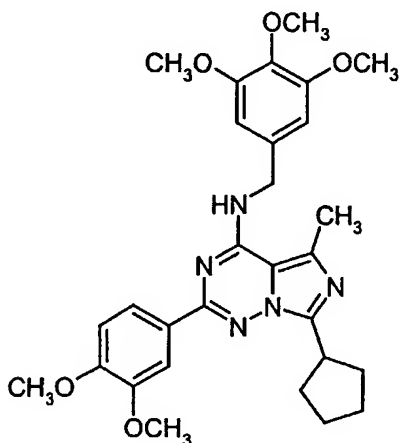
Fp.: 107°C;

MS (ESI): 494 [M+H]⁺;

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.69-2.25 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.86-7.95 (m, 2H), 8.15 (d, 1H).

Beispiel 17

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 81 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A und 197 mg (0,40 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzylamin. Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch (Laufmittelgradient Dichlormethan-Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt. Der erhaltene Feststoff wird in wenig Diethylether/Pentan-Gemisch suspendiert und abgesaugt.

10

Ausbeute: 75 mg (68 % d. Th.)

15 Fp.: 188°C;

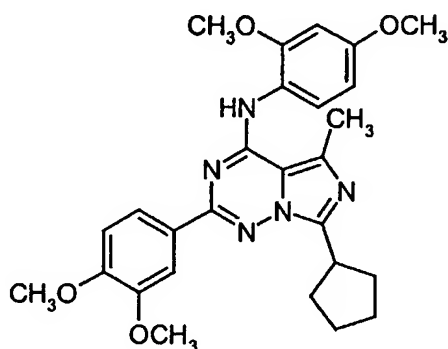
MS (ESI): 534 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.59-2.12 (m, 8H), 2.60 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.63 (quint, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.76 (d, 2H), 6.82 (s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.70-7.90 (m, 2H), 7.98 (t, 1H).

20

Beispiel 18

N-[7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(2,4-dimethoxyphenyl)amin



5

81 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A und 37 mg (0,24 mmol) 2,4-Dimethoxyanilin werden für 16 h in 5 ml THF bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird eingeeengt und flash-chromatographisch (Laufmittelgradient Cyclohexan-Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1), anschließend durch HPLC gereinigt.

10

Ausbeute: 29 mg (30 % d. Th.)

Fp.: 244°C;

15

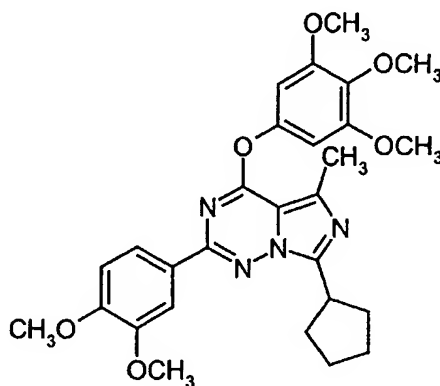
MS (ESI): 490 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.55-2.24 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 3.81-4.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 6.58-6.67 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.82-8.06 (m, 3H), 8.64 (d, 1H).

20

Beispiel 19

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Die Synthese erfolgt analog Beispiel 22 aus 80 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A und 73 mg (0,39 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol.

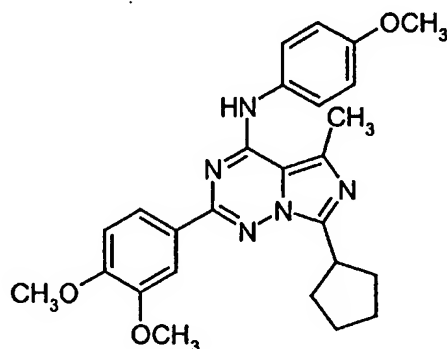
10 Ausbeute: 47 mg (46 % d. Th.)

Fp.: 144°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.65-2.30 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 3.77 (quint, 1H),
15 3.87 (s, 9H), 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.60 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.64-7.81 (m, 2H).

Beispiel 20

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-(4-methoxyphenyl)-5-methylimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Die Synthese erfolgt analog Beispiel 10 aus 150 mg (0,37 mmol) Beispiel 41A und 68 mg (0,55 mmol) 4-Methoxyanilin.

10 Ausbeute: 78 mg (46 % d. Th.) farbloser Feststoff

Fp.: 185°C;

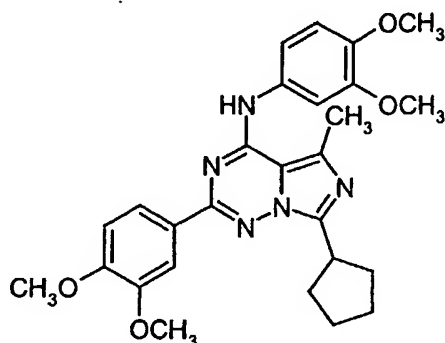
MS (ESI): 460 [M+H]⁺

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.69-2.25 (m, 8H), 2.76 (s, 3H), 3.74 (quint, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.88-7.07 (m, 3H), 7.78 (d, 2H), 7.83-7.94 (m, 2H).

Beispiel 21

7-Cyclopentyl-N,2-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Eine Lösung von 100 mg (0,25 mmol) Beispiel 41A und 57 mg (0,37 mmol) 4-Aminoveratrol in 10 ml Dioxan wird für 30 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand flash-chromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 30:1) vorgereinigt. Präparative DC ergibt 23 mg (19 % d. Th.) Produkt

10

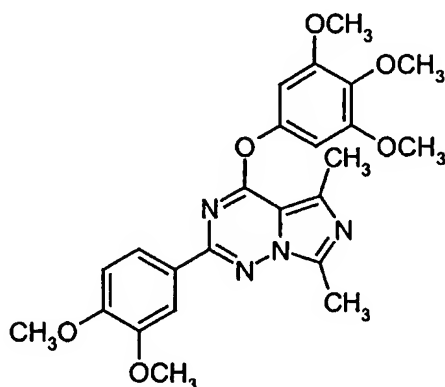
Fp.: 102°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.67-2.29 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.86-7.95 (m, 2H).

15

Beispiel 22

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin



5

Eine Lösung von 208 mg (1,85 mmol) Kalium tert.-Butylat, 682 mg (3,70 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol und 650 mg (1,85 mmol) Beispiel 37A in 120 ml Pyridin werden für 16 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 200 ml Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht mit 2 N Salzsäure (3 x 50 ml) und ges. Natriumchlorid-Lsg. (50 ml), trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man reinigt zunächst flash-chromatographisch (Laufmittelgradient Dichlormethan-Dichlormethan / Methanol 20:1), anschließend durch HPLC, und trocknet in Hochvakuum.

15

Ausbeute: 525 mg (61 % d. Th.)

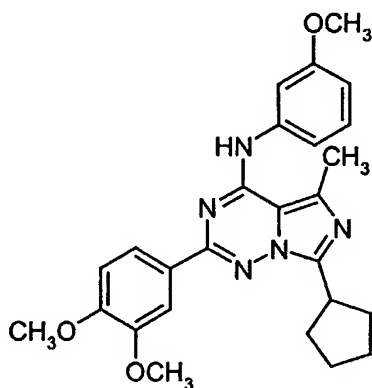
Fp.: 184°C;

20 MS (DCI): 467 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.61 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 9H), 6.84 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H).

Beispiel 23

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-(3-methoxyphenyl)-5-methylimidazo-
[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 10 aus 150 mg (0,37 mmol) Beispiel 41A
und 68 mg (0,55 mmol) 3-Methoxyanilin.

10 Ausbeute: 140 mg (82 % d. Th.)

Fp.: 126°C;

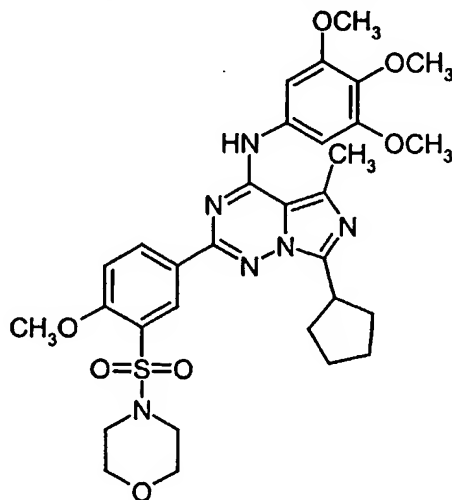
MS (ESI): 460 [M+H]⁺;

15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.67-2.31 (m, 8H), 2.78 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H),
3.86 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.69-6.78 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04-7.39
(m, 3H), 7.69-7.77 (m, 1H), 7.88-8.01 (m, 2H).

Beispiel 24

7-Cyclopentyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Die Synthese erfolgt analog Beispiel 14 aus 68 mg (0,13 mmol) Beispiel 42A und 119 mg (0,65mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin. Die Reinigung erfolgt flash-chromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80:1).

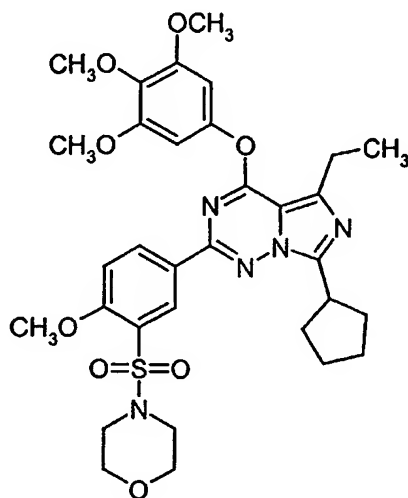
10 Ausbeute: 66 mg (80 % d. Th.)

Fp.: 203°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.67-2.29 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 3.21-3.33 (m, 4H),
15 3.67-3.77 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.04-7.09 (m, 4H), 8.44-8.53 (m, 1H), 8.78 (d, 1H).

Beispiel 25

7-Cyclopentyl-5-ethyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

18 mg (0,16 mmol) Kalium tert.-Butylat und 58 mg (0,32 mmol) 3,4,5-Tri-
methoxyphenol werden in 2 ml THF gelöst und die Mischung für 15 min gerührt.
Dann wird eine Lösung von 85 mg (0,16 mmol) Beispiel 43A zugegeben und der
10 Ansatz unter Rühren für 20 h am Rückfluss erhitzt. Die dunkelbraune Reaktions-
mischung wird nach dem Abkühlen in 20 ml Eiswasser eingerührt. Man extrahiert
mit Essigsäureethylester (20 ml), trocknet die org. Phase (Natriumsulfat), und
entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird flash-chromato-
graphisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 25:1) gereinigt. Das erhaltene
15 Material wird in Diethylether suspendiert, abgesaugt, und im Hochvakuum ge-
trocknet.

Ausbeute: 45 mg (43 % d. Th.) farbl. Feststoff.

20 Fp.: 119°C;

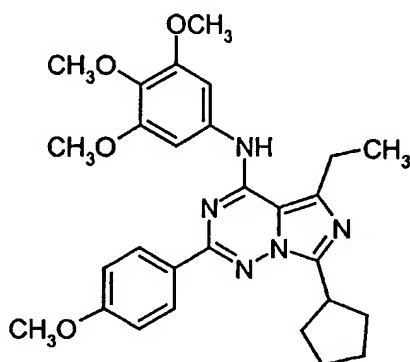
MS (ESI): 654 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.09 (t, 3H), 1.63-2.26 (m, 8H), 2.93-3.09 (m, 4H), 3.38 (q, 2H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 6.82 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.23-8.29 (m, 2H), 8.41 (d, 1H).

5

Beispiel 26

N-[7-Cyclopentyl-5-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin



10

Darstellung analog Beispiel 14 aus Beispiel 44A (81 mg, 0,21 mmol) und 3,4,5-Tri-methoxyanilin (388 mg, 2,12 mmol). Die Reinigung erfolgt flash-chromatographisch (Laufmittelgradient 30 - 50 % Essigsäureethylester in Cyclohexan) Ausbeute: 60 mg (57 % d. Th.)

15

Fp.: 160°C;

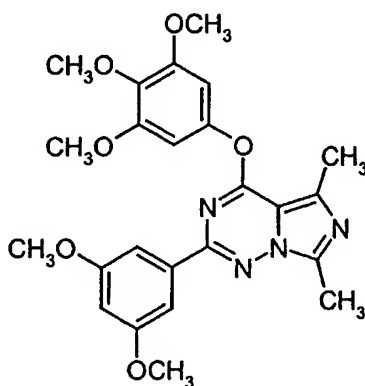
MS (ESI): 504 [M+H]⁺

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.28 (t, 3H), 1.61-2.16 (m, 8H), 3.11 (q, 2H), 3.67 (quint, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 7.05 (d, 2H), 7.26 (s, 2H), 8.17 (s, 2H), 8.64 (s, 1H).

Beispiel 27

2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 48A (50 mg, 0,14 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (52 mg, 0,28 mmol).

10 Ausbeute: 15 mg (22 % d. Th.)

Fp.: 220°C;

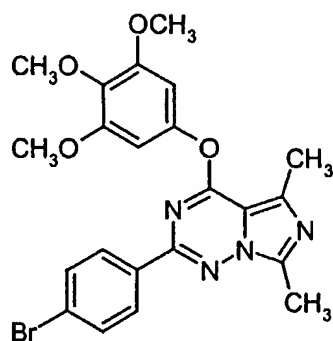
MS (ESI): 467 [M+H]⁺

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ = 2.62 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 6.64 (t, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.27 (d, 2H).

Beispiel 28

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 50A (50 mg, 0,14 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (50 mg, 0,29 mmol).

10 Ausbeute: 12 mg (17 % d. Th.)

Fp.: 199°C;

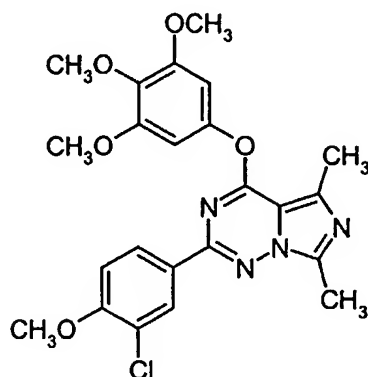
MS (ESI): 485 [M+H]⁺

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ = 2.62 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.85 (s, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.08 (d, 2H).

Beispiel 29

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo-
[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 40A (36 mg, 0,10 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (37 mg, 0,20 mmol).

10 Ausbeute: 20 mg (42 % d. Th.)

Fp.: 213°C;

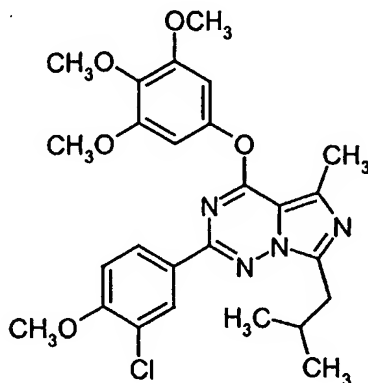
MS (ESI): 471 [M+H]⁺

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ = 2.62 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.87 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.06 (d, 1H).

Beispiel 30

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-isobutyl-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 45A (52 mg, 0,13 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (48 mg, 0,26 mmol).

10 Ausbeute: 24 mg (36 % d. Th.)

Fp.: 160°C;

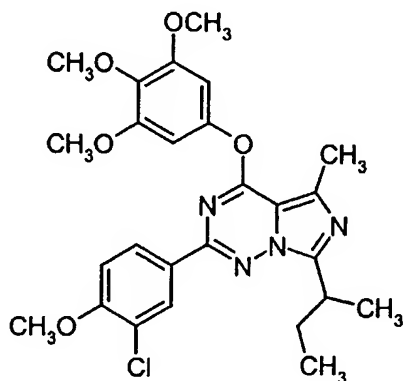
MS (ESI): 513 [M+H]⁺

15

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,97 (d, 6H), 2.17-2.35 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.97 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.87 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.90-8.06 (m, 2H).

Beispiel 31

7-sec-Butyl-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 46A (105 mg, 0,26 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (97 mg, 0,26 mmol).

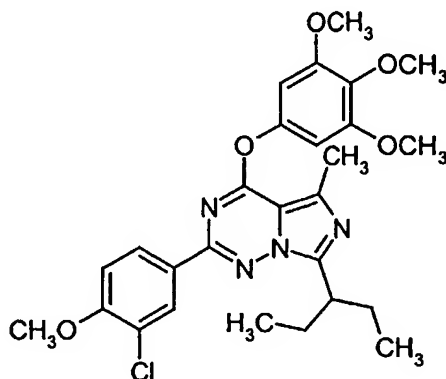
10 Ausbeute: 15 mg (11 % d. Th.)

Fp.: 156°C;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.83 (t, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.67-2.01 (m, 2H),
15 2.63 (s, 3H), 3.40-3.56 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.87 (s, 2H),
7.33 (d, 1H), 7.92-8.05 (m, 2H).

Beispiel 32

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-(1-ethylpropyl)-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 47A (136 mg, 0,33 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (122 mg, 0,66 mmol).

10 Ausbeute: 43 mg (24 % d. Th.)

Fp.: 166°C;

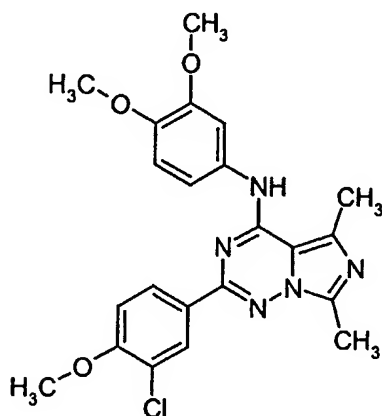
MS (ESI): 527 [M+H]⁺

15

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.77 (t, 6H), 1.71-1.94 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.27-3.47 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.88 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.92-8.05 (m, 2H).

Beispiel 33

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Eine Lösung von 40 mg (0,11 mmol) von Beispiel 33A und 100 mg (0,65 mmol) 3,4-Dimethoxyanilin in 2 ml Dioxan wird 20 Stunden bei 100°C gerührt. Es wird eingengt, in Essigsäureethylester gelöst, 2 mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Es wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Essigsäureethylester bis 2:1 gereinigt. Man erhält Kristalle, die mit einer Mischung aus Diethylether/Heptan abgesaugt werden.

10

Ausbeute: 29,5 mg (59,65 % d. Th.).

15

Fp.: 220-222 °C;

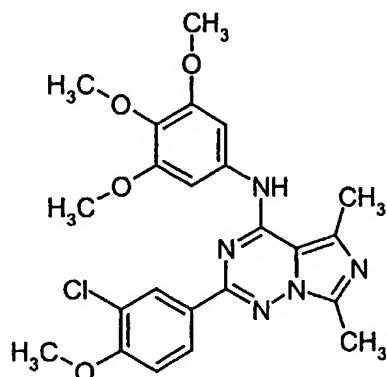
MS (ESI): 440 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.57 (s, 3H) 2.68 (s, 3H) 3.81 (d, 6H), 3.91 (s, 3H) 7.02 (d, 1H) 7.18-7.29 (m, 2H) 7.57 (d, 1H) 8.08-8.20 (m, 2H) 8.83 (s, 1H).

20

Beispiel 34

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Ein Gemisch von 30 mg (0,08 mmol) der Verbindung von Beispiel 33A mit 100 mg (0,55 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin wird in der Schmelze 16 Stunden bei 120°C Badtemperatur gerührt. Es wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Essigsäureethylester bis 2:1 erhält man nach dem Absaugen mit Ether/Heptan 28,6 mg (43,31 % d. Th.) nahezu farblose Kristalle.

10

Fp.: 194-195°C;

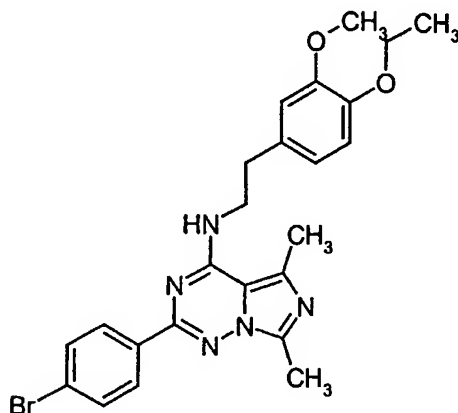
15

MS (ESI): 470 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.59 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.71 (s, 3H) 3.86 (s, 6H) 3.92 (s, 3H), 7.26 (d, 3H), 8.12-8.22 (m, 2H) 8.72 (s, 1H).

Beispiel 35

2-(4-Bromphenyl)-N-[2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)ethyl]-5,7-dimethylimidazo-
[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Eine Lösung von 50 mg (0,14 mmol) Beispiel 50A und 50 mg (0,26 mmol) 4-Ethoxy-3-methoxyphenethylamin in 3 ml Dioxan wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingeeengt, in Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der kristalline Eindampfrückstand wird mit Diethylether/Heptan abgesaugt. Man erhält 45,9 mg farblose Kristalle.

10

Fp.: 188-190 °C;

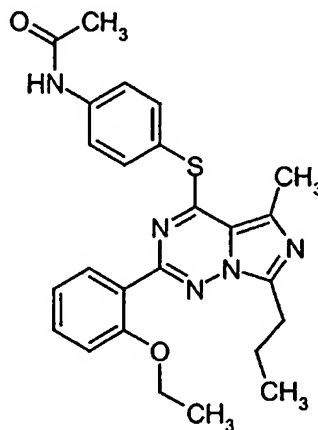
15 MS (ESI): 496 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.31 (t, 3H) 2.51 (s, 6H), 2.93 (b, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.82 (b, 2H), 3.94 (quart., 2H), 6.72-6.89 (m, 3H), 7.57-7.72 (m, 3H), 8.21 (d, 2H).

20

Beispiel 36

N-(4-{{2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl}-sulfanyl}phenyl)acetamid



5

In eine Suspension von 26 mg (0,66 mmol) 40 % Natriumhydrid in 5 ml THF werden unter Argon 123 mg (0,66 mmol) 4-Acetamidothiophenol in 5 ml THF getropft. Nach 5 Minuten wird in diese Suspension eine Lösung von 200 mg (0,55 mmol) Beispiel 39A in 5 ml THF getropft. Die gelbe Suspension wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit Eiswasser versetzt und 2 mal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Eindampfrückstand wird mit Diethylether/Heptan kristallisiert. Man erhält 243,2 mg Kristalle.

15

Fp.: 226-228 °C;

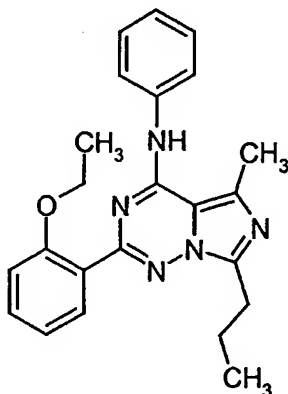
MS (ESI): 462 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.82-1.96 (sex., 2H), 2.14 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 4.03 (quart., 2H), 6.88 (quart., 2H), 7.28 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (m, 5H).

20

Beispiel 37

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-N-phenyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

MS (ESI): 388 [M+H]⁺;

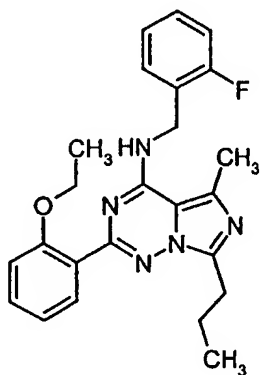
10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = *1.03 (m, 6H), **1.41 (t, 3H), 1.78-1.97 (m, 2H), *2.68 (s, 3H), **2.79 (s, 3H), 2.92-3.09 (quart., 2H), *3.88 (quart., 2H), **4.16 (quart., 2H), 6.85-7.13 (m, 4H), 7.38 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 9.67 (s, 1H).

Tautomerengemisch A* und B** Verhältnis 1:1

15

Beispiel 38

N-[2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(2-fluorbenzyl)amin



5

Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen, Reaktionszeit 40 min.

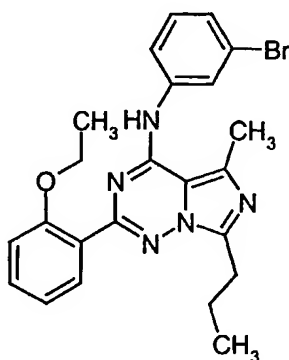
10 MS (ESI): 420 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.77-1.96 (sex., 2H), 2.52 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 4.06-4.18 (quart., 2H), 4.93 (d, 2H), 5.74 (t, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.29-7.50 (m, 3H), 7.77 (dd, 1H).

15

Beispiel 39

N-(3-Bromphenyl)-2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-
[1,2,4]triazin-4-amin



5

Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen, Reaktionszeit 2 Tage.

10 Fp.: 96°C;

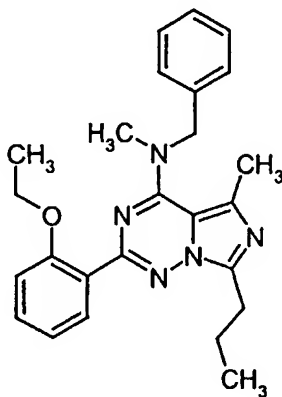
MS (DCI): 466 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = *0.95 (m, 6H), **1.41 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), *2.62
15 (s, 3H), **2.79 (s, 3H), 2.93-3.09 (m, 2H), *3.93 (quart., 2H), **4.18 (quart., 2H), 6.87-7.12 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.60-7.79 (m, 1H), 8.13-8.30 (m, 1H), 9.68 (s, 1H),

Tautomerengemisch A* und B** Verhältnis 2.2:1

Beispiel 40

N-Benzyl-2-(2-ethoxyphenyl)-N,5-dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

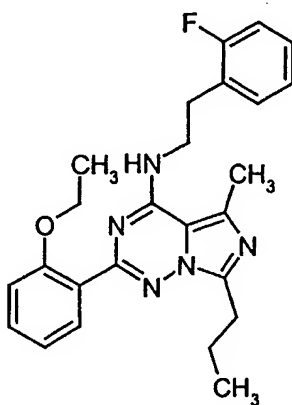
Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

MS (ESI): 416 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.80-1.98 (sex., 2H),
10 2.58 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 4.07-4.18 (quart., 2H), 4.96 (s, 2H), 6.96 (m,
2H), 7.29-7.42 (m, 6H), 7.79 (dd, 1H).

Beispiel 41

2-(2-Ethoxyphenyl)-N-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

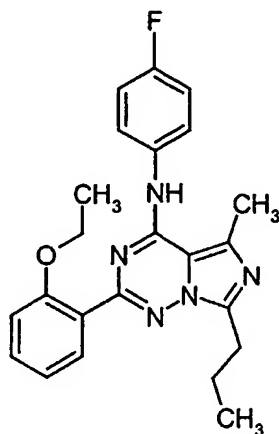
MS (ESI): 434 [M+H]⁺;

10

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.78-1.96 (sex., 2H), 2.51 (s, 3H), 2.96-3.13 (m, 4H), 3.89-3.98 (quart., 2H), 4.07-4.17 (quart., 2H), 5.42 (t, 1H), 6.98-7.12 (m, 4H), 7.21 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H).

Beispiel 42

N-[2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3-fluorophenyl)amin



5

Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

MS (ESI): 406 [M+H]⁺;

10

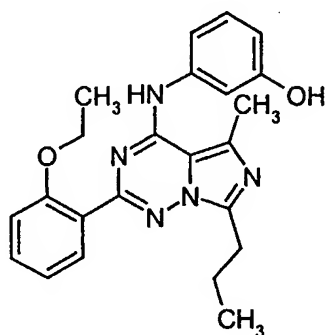
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = *1.05 (m, 6H), **1.42 (t, 3H), 1.78-1.96 (m, 2H), *2.65 (s, 3H), **2.78 (s, 3H), 2.94-3.09 (m, 2H), *3.93 (quart., 2H), **4.18 (quart., 2H), 6.71-6.96 (m, 3H), 7.00-7.18 (m, 2H), 7.31-7.78 (m, 2H), 8.07-8.17 (m, 1H), 9.67 (s, 1H).

15

Tautomerengemisch A* und B** Verhältnis 1.5:1

Beispiel 43

3-{{[2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-amino}phenol



5

Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

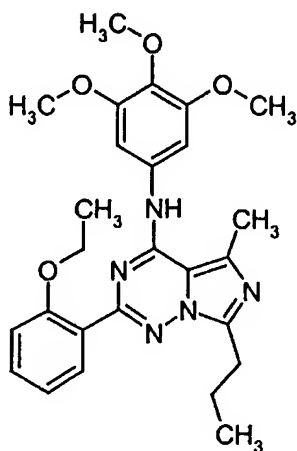
MS (ESI): 404 [M+H]⁺;

10

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.93 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.68-1.86 (sex., 2H), 2.68 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 4.03-4.13 (quart., 2H), 6.56 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

Beispiel 44

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

Fp.: 112-114°C;

10

MS (ESI): 478 [M+H]⁺;

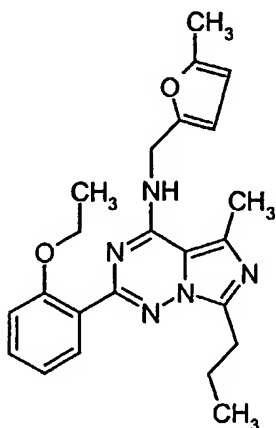
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = *1.03 (m, 6H), **1.48 (t, 3H), 1.88 (m, 2H), *2.67 (s, 3H), **2.80 (s, 3H), *2.95 (t, 2H), **3.07 (t, 2H), 3.83 (d, 9H), *3.94 (quart., 2H), **4.11 (quart., 2H), 6.28 (s, 1H), 6.90-7.18 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), *7.86 (m, 1H), **8.20 (m, 1H), 9.88 (s, 1H).

15

Tautomerengemisch A* und B** Verhältnis 2:1

Beispiel 45

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-N-[(5-methyl-2-furyl)methyl]-7-propylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

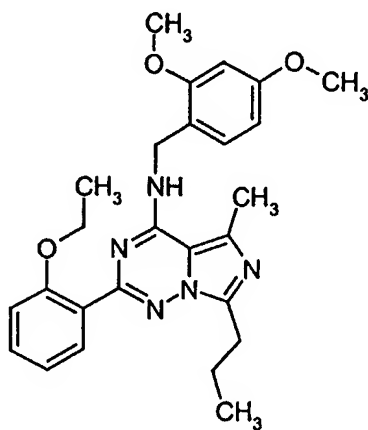
MS (ESI): 406 [M+H]⁺;

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.81-1.93 (sex., 2H), 2.29 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 4.12 (quart., 2H), 4.80 (d, 2H), 5.58 (t, 1H), 5.93 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H).

Beispiel 46

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

Fp.: 98-99°C;

10

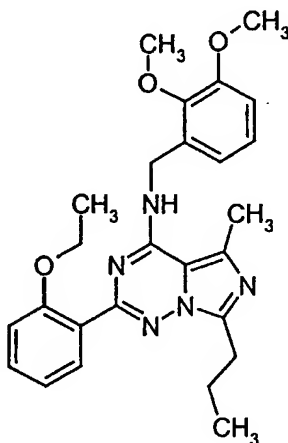
MS (ESI): 462 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.75-1.93 (sex., 2H), 2.60 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.13 (quart., 2H), 4.79 (d, 2H), 6.13 (t, 1H), 6.40-6.51 (m, 2H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.23-7.42 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H).

15

Beispiel 47

N-(2,3-Dimethoxybenzyl)-2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen

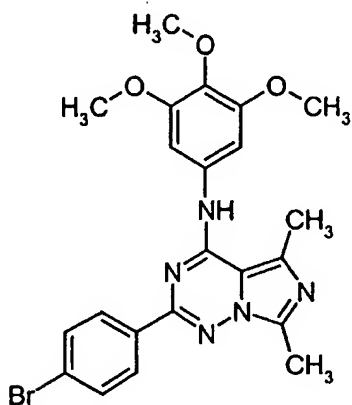
MS (ESI): 462 [M+H]⁺;

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.81-1.91 (sex., 2H), 2.52 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.12 (quart., 2H), 4.88 (d, 2H), 6.12 (t, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.96-7.05 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H).

Beispiel 48

N-[2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin



5

Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen, Reaktionszeit 3 Tage bei 100°C.

10 Fp.: 219-220°C;

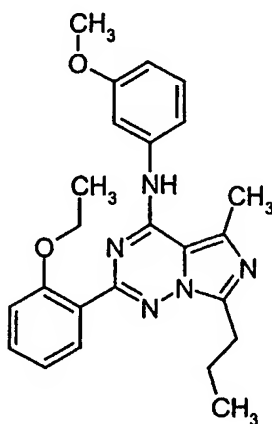
MS (ESI): 484 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.60 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 7.25 (s, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.81 (s, 1H).

15

Beispiel 49

N-[2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3-methoxyphenyl)amin



5

Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

MS (ESI): 418 [M+H]⁺;

10

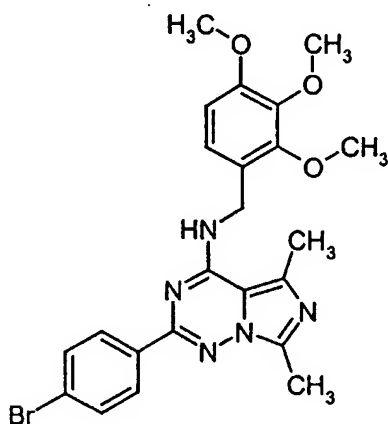
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = *1.02 (m, 6H), **1.41 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), *2.68 (s, 3H), **2.79 (s, 3H), *2.95 (t, 2H), **3.07 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), *3.93 (quart., 2H), **4.14 (quart., 2H), 6.58-6.71 (m, 2H), 6.88-7.12 (m, 3H), 7.20-7.42 (m, 2H), 7.78-8.18 (m, 1H), 9.71 (s, 1H).

15

Tautomerengemisch A* und B** Verhältnis 1.5:1

Beispiel 50

N-[2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)amin



5

Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

Fp.: 182-184°C;

10

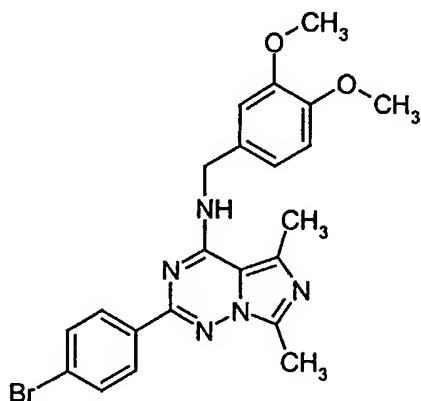
MS (ESI): 498 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.53 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.84 (d, 9H), 4.88 (d, 2H), 5.70 (t, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.25 (d, 2H).

15

Beispiel 51

2-(4-Bromphenyl)-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-
[1,2,4]triazin-4-amin



5

Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

Fp.: 119-122°C;

10

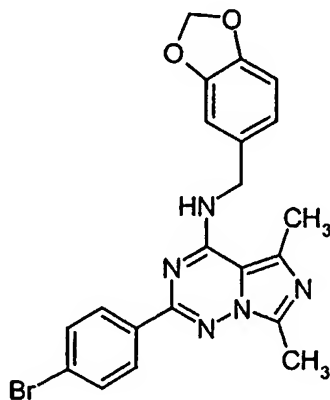
MS (ESI): 468 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.58 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 4.77 (d, 2H), 6.88-7.01 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.10-8.23 (m, 3H).

15

Beispiel 52

N-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-2-(4-bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

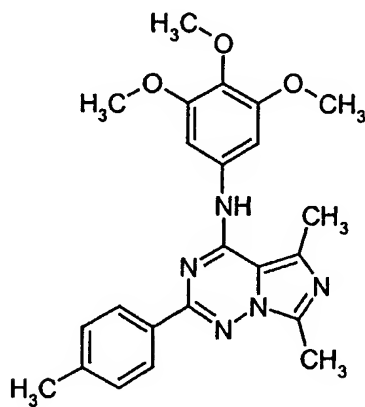
Fp.: 188-190°C;

10 MS (ESI): 457 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz DMSO-d₆): δ = 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.76 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.83-6.96 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.68 (d, 2H) 8.08-8.21 (m, 3H).

Beispiel 53

N-[5,7-Dimethyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin



5

Darstellung analog Beispiel 34 aus den entsprechenden Ausgangssubstanzen.

Fp.: 212-214°C;

10

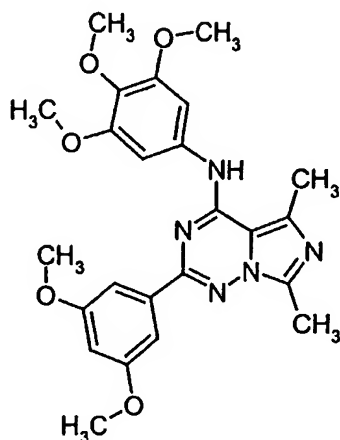
MS (ESI): 420 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.38 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.69 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 3.85 (s, 6H), 7.28 (d, 4H), 8.13 (d, 2H), 8.69 (s, 1H).

15

Beispiel 54

2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



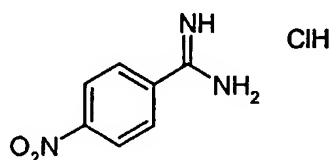
5

Darstellung analog Beispiel 34 aus den entsprechenden Ausgangssubstanzen,
Reaktionszeit 24 h.

10 Fp.: 176-179°C;

MS (ESI): 466 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ = 2.61 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.68 (s, 3H) 3.78 (s,
15 6H), 3.82 (s, 6H), 6.65 (t, 1H), 7.22 (s, 2H) 7.39 (d, 2H) 8.79 (s, 1H).

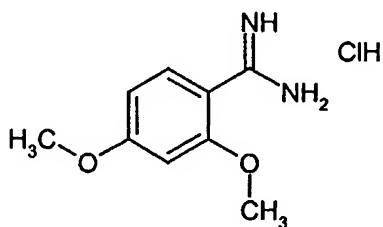
Beispiel 54A**4-Nitrobenzolcarboximidamid-Hydrochlorid**

5

Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel 1A beschrieben durch Umsetzung von 15,0 g (101 mmol) 4-Nitrobenzonitril mit 16,3 (304 mmol) Ammoniumchlorid und 304 mmol Trimethylaluminium (150 ml 2 M Lösung in Hexan) in Toluol.

Ausbeute: 17,6 g (86 % d. Th.)

10 MS (DCI, Ammoniak): $m/z = 166,1 [M - Cl]^+$

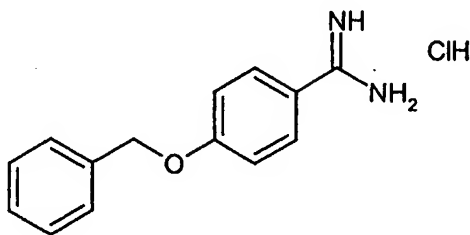
Beispiel 55A**2,4-Dimethoxybenzolcarboximidamid-Hydrochlorid**

15

Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel 1A beschrieben durch Umsetzung von 16,3 g (100 mmol) 2,4-Dimethoxybenzonitril mit 10,7 (200 mmol) Ammoniumchlorid und 200 mmol Trimethylaluminium (100 ml 2 M Lösung in Hexan) in Toluol.

20 Ausbeute: 6,8 g (31 % d. Th.)

MS (DCI, Ammoniak): $m/z = 181 [M - Cl]^+$

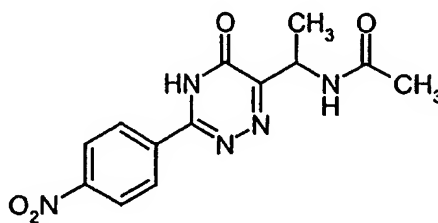
Beispiel 56A**4-(Benzyloxy)benzolcarboximidamid Hydrochlorid**

5

Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel 1A beschrieben durch Umsetzung von 9,40 g (44,9 mmol) 4-(Benzyloxy)benzonitril mit 4,81 (89,9 mmol) Ammoniumchlorid und 89,9 mmol Trimethylaluminium (45 ml 2 M Lösung in Hexan) in Toluol.

Ausbeute: 83,3 g (70 % d. Th.)

10 MS (DCI, Ammoniak): $m/z = 227.2 [M - Cl]^+$

Beispiel 57A**N-{1-[3-(4-Nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid**

15

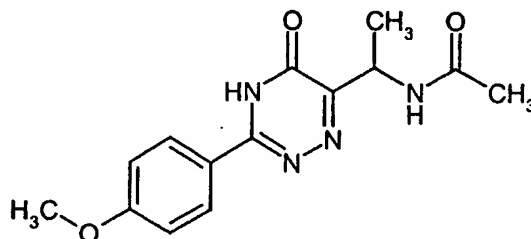
Darstellung analog Beispiel 11A aus 24,5 g (122 mmol) 4-Nitrobenzol-carboximidamid-Hydrochlorid.

Ausbeute: 14,8 g (40 % d. Th.)

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.49$ (d, 3H), 1.99 (s, 3H), 5.23 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.41 (d, 1H).

Beispiel 58A

N-{1-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



5

Darstellung analog Beispiel 11A aus 12,8 g (68,8 mmol) 4-Methoxybenzol-carboximidamid Hydrochlorid.

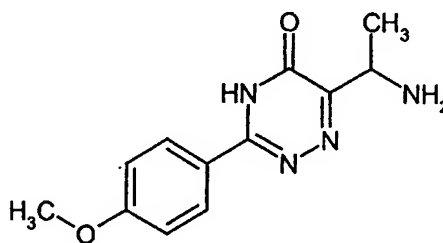
Ausbeute: 5,03 g (24 % d. Th.)

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.04$ min

10 MS (ES⁺): $m/z = 289$ [M+H]⁺

Beispiel 59A

6-(1-Aminoethyl)-3-(4-nitrophenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on



15

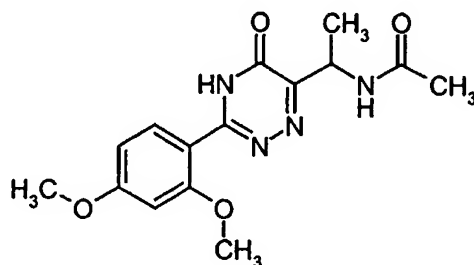
Darstellung analog Beispiel 12A aus 1,62 g (5,63 mmol) Beispiel 58A. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20/1 bis 5/1, mit Zusatz von wässriger Ammoniumhydroxidlösung).

20 Ausbeute: 745 mg (54 % d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.62$ (d, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.60 (q, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.11 (d, 1H).

Beispiel 60A

N-{1-[3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



5

Darstellung analog Beispiel 11A aus 1,90 g (8,77 mmol) 2,4-Dimethoxybenzol-carboximidamid-Hydrochlorid.

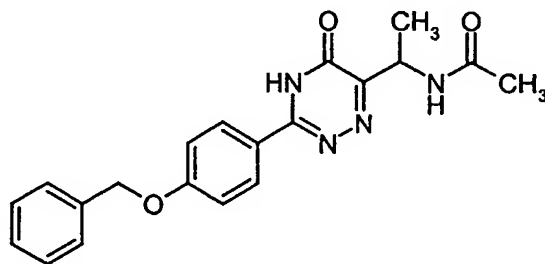
Ausbeute: 910 mg (32 % d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.46 (d, 3H), 1.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.18 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 8.10 (d, 1H).

10

Beispiel 61A

N-(1-{3-[4-(Benzyloxy)phenyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl}ethyl)acetamid



15

Darstellung analog Beispiel 11A aus 8,26 g (31,4 mmol) 4-(Benzyloxy)benzol-carboximidamid Hydrochlorid.

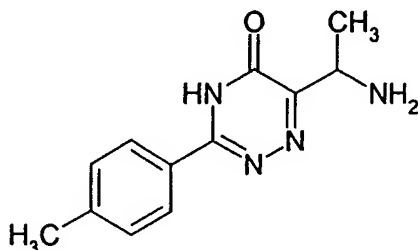
Ausbeute: 2,26 g (20 % d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.47 (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 5.14-5.22 (m, 3H, s bei 5.20), 7.18 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

20

Beispiel 62A

6-(1-Aminoethyl)-3-(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on



5

Darstellung analog Beispiel 12A aus 20,9 g (76,8 mmol) von Beispiel 22A. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20/1 bis 5/1, mit Zusatz von wässriger Ammoniumhydroxidlösung).

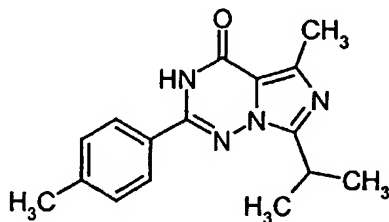
Ausbeute: 13,5 g (75 % d. Th.)

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.50 (d, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.43 (q, 1H), 7.25 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).

Beispiel 63A

7-Isopropyl-5-methyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

15



500 mg (2,17 mmol) von Beispiel 62A werden mit 330 mg (3,26 mmol) Triethylamin in DMF gelöst. Nach dem Zutropfen von 250 mg (2,39 mmol) 2-Methylpropansäurechlorid wird der Ansatz ca. 18 h bei RT gerührt. Eventuell ist die
20 Zugabe einer weiteren Portion Säurechlorid zum Erreichen des vollständigen Umsatzes nötig. Dann wird das Lösemittel im Vakuum vollständig abgezogen, der Rückstand in Dichlorethan suspendiert und mit 766 mg (4,99 mmol) Phosphor-

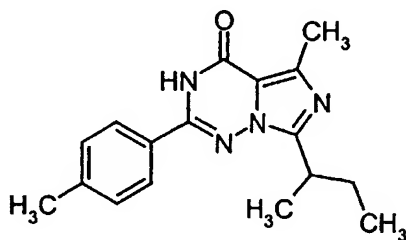
oxychlorid versetzt. Es wird ca. 2 h bei 90°C am Rückfluß gerührt. Im Anschluß wird der Ansatz im Eisbad mit wenig gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, dann eingengt und flash chromatographiert mit Eluent Dichlormethan/Methanol 100/1, 50/1.

5 Ausbeute: 256 mg (55 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.74 (s, br 1H).

Beispiel 64A

10 7-sec-Butyl-5-methyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



15 Darstellung analog Beispiel 63A aus 500 mg (2,17 mmol) von Beispiel 62A, 288 mg (2,39 mmol) 2-Methylbutansäurechlorid und den entsprechenden Mengen der restlichen Reagenzien.

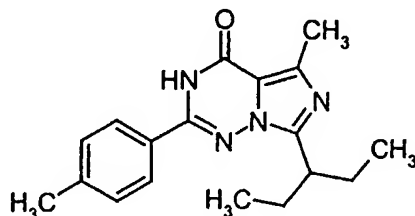
Ausbeute: 650 mg (quant.)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.88 (t, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.71-1.97 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.83 (d, 2H).

20

Beispiel 65A

7-(1-Ethylpropyl)-5-methyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Darstellung analog Beispiel 63A aus 500 mg (2,17 mmol) von Beispiel 62A, 322 mg (2,39 mmol) 2-Ethylbutansäurechlorid und den entsprechenden Mengen der restlichen Reagenzien.

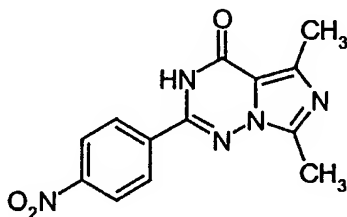
Ausbeute: 230 mg (49 % d. Th.)

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.91 (t, 6H), 1.88-2.00 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.86 (d, 2H).

Beispiel 66A

5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

15



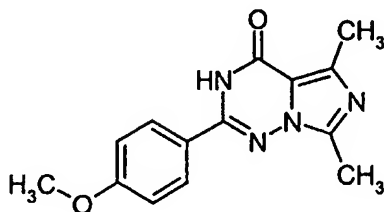
Analog Beispiel 33A werden 3,60 g (11,9 mmol) von Beispiel 57A und 5,46 g (35,6 mmol) Phosphoroxychlorid umgesetzt.

20 Ausbeute: 3,4 g (quant.)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 2.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 8.19 (d, 2H), 8.40 (d, 1H).

Beispiel 67A

2-(4-Methoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

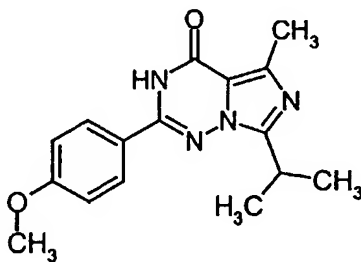
Analog Beispiel 33A werden 5,03 g (17,5 mmol) von Beispiel 58A und 8,03 g (52,4 mmol) Phosphoroxychlorid umgesetzt.

Ausbeute: 4,39 g (93 % d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD+DMSO-d₆): δ = 2.55 (s, 3H), 2.60 (s, verdeckt, 3H),
10 3.88 (s, 3H), 7.09 (d, 2H), 7.95 (d, 2H).

Beispiel 68A

7-Isopropyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



15

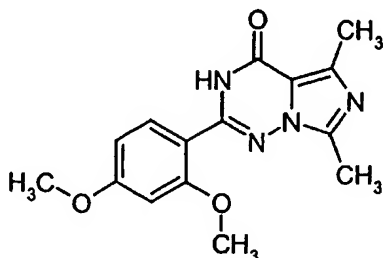
Darstellung analog Beispiel 63A aus 300 mg (1,22 mmol) von Beispiel 59A, 195 mg (1,83 mmol) 2-Methylpropansäurechlorid und den entsprechenden Mengen der restlichen Reagenzien.

20 Ausbeute: 85 mg (23 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.52 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.14 (d, 2H).

Beispiel 69A

2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Analog Beispiel 33A werden 1,20 g (3,77 mmol) Beispiel 60A und 1,73 g (11,3 mmol) Phosphoroxychlorid umgesetzt.

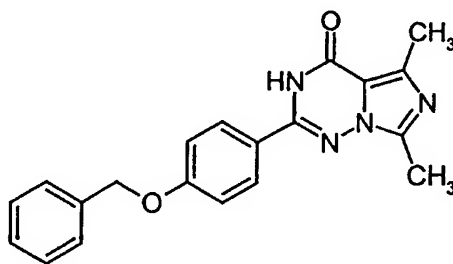
Ausbeute: 412 mg (37 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 2.67 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.67-6.74 (m, 2H), 7.76 (d, 1H).

10

Beispiel 70A

2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



15

Analog Beispiel 33A werden 2,19 g (6,02 mmol) Beispiel 61A und 1,85 g (12,0 mmol) Phosphoroxychlorid umgesetzt.

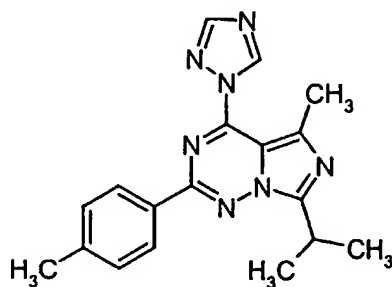
Ausbeute: 2,1 g (quant.)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 2.66 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.94 (d, 2H).

20

Beispiel 71A

7-Isopropyl-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Darstellung analog Beispiel 37A ausgehend von 247 mg (0,875 mmol) Beispiel 63A.

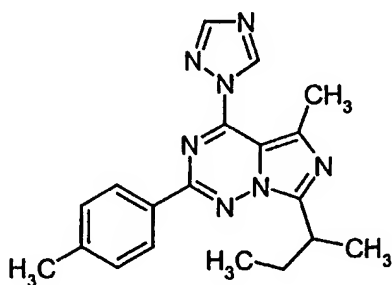
Ausbeute: 168 mg (58 %)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 7.33 (d, 2H), 8.23-8.27 (m, 3H), 9.36 (s, 1H).

10

Beispiel 72A

7-*sec*-Butyl-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1f][1,2,4]triazin



15

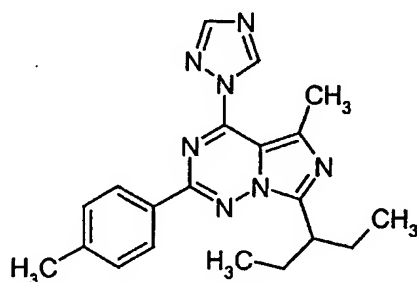
Darstellung analog Beispiel 37A ausgehend von 865 mg (2,92 mmol) Beispiel 64A.

Ausbeute: 216 mg (21 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (t, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.78-2.12 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.58-3.71 (m, 1H), 7.32 (d, 2H), 8.21-8.27 (m, 3H), 9.36 (s, 1H).

5 **Beispiel 73A**

7-(1-Ethylpropyl)-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



10

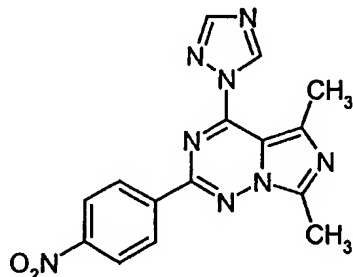
Darstellung analog Beispiel 37A ausgehend von 634 mg (2,04 mmol) Beispiel 65A.
Ausbeute: 413 mg (56 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 0.86 (t, 6H), 1.85-2.07 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 9.39 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).

15

Beispiel 74A

5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



20

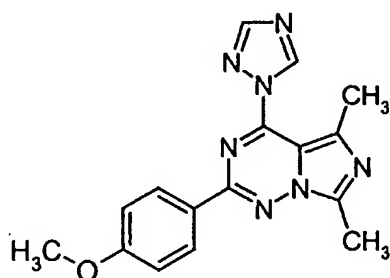
Darstellung analog Beispiel 37A ausgehend von 1,57 g (5,50 mmol) Beispiel 66A.

Ausbeute: 1,06 g (54 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 2.85 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 8.41-8.46 (m, 3H), 8.70-8.75 (d, 2H), 9.79 (s, 1H).

5 **Beispiel 75A**

2-(4-Methoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



10

Darstellung analog Beispiel 37A ausgehend von 1,5 g (5,55 mmol) Beispiel 67A.

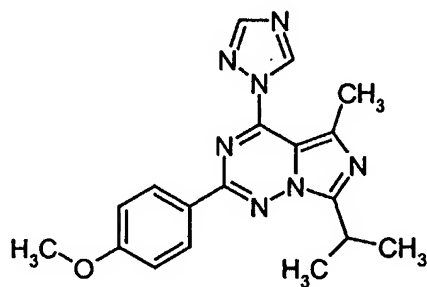
Ausbeute: 520 mg (29 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.81 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.03 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.33 (d, 2H), 9.37 (s, 1H).

15

Beispiel 76A

7-Isopropyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



20

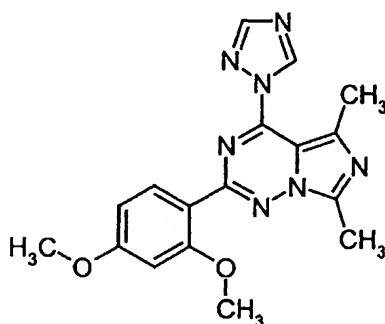
Darstellung analog Beispiel 37A ausgehend von 70 mg (0,23 mmol) Beispiel 68A.

Ausbeute: 80 mg (quant.)

MS (ESI): $m/z = 350 [M+H]^+$

5 **Beispiel 77A**

2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f]
[1,2,4]triazin



10

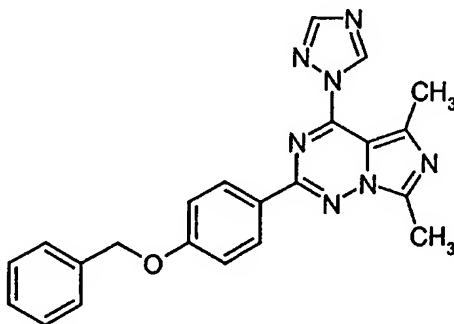
Darstellung analog Beispiel 37A ausgehend von 410 mg (1,37 mmol) Beispiel 69A.

Ausbeute: 290 mg (61 %)

MS (ESI): $m/z = 352 [M+H]^+$

15 **Beispiel 78A**

2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f]
[1,2,4]triazin



Darstellung analog Beispiel 37A ausgehend von 2,25 g (6,50 mmol) Beispiel 70A.

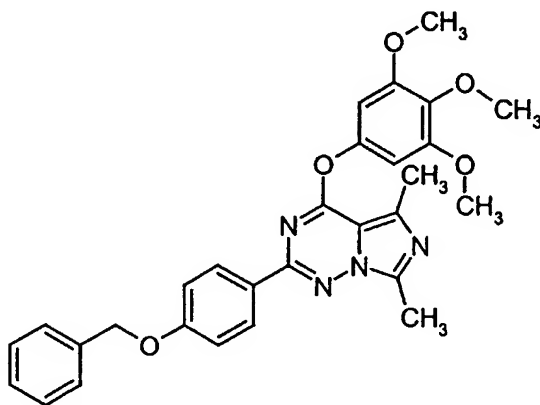
Ausbeute: 1,39 g (54 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.80 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.31-7.50 (m, 5H), 8.26 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 9.36 (s, 1H).

5

Beispiel 79A

2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



10

280 mg (2,45 mmol) Kalium-tert.-Butylat und 450 mg (2,45 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol werden in 30 ml THF eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 650 mg (1,64 mmol) von Beispiel 78A wird das Gemisch 2 h am Rückfluß gerührt. Dann wird vom Lösemittel eingeeengt, in Dichlormethan/1N Natronlauge extrahiert, die organische Phase getrocknet, einrotiert und flash chromatographiert mit Dichlormethan /Methanol 100/1.

15

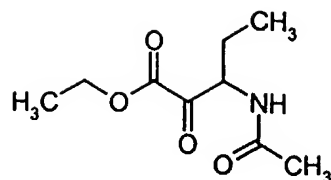
Ausbeute: 822 mg (98 % d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.72 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.29-7.46 (m, 5H), 8.10 (d, 2H).

20

Beispiel 80A

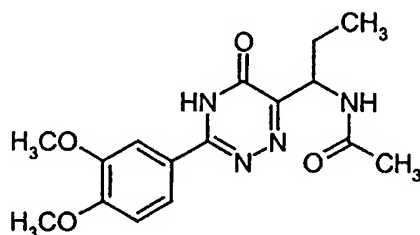
Ethyl 3-(acetylamino)-2-oxopentanoat



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 6A durch Umsetzung von 4,35 g
 (30 mmol) Ethyl N-acetyl-2-aminobutanoat mit 8,19 g (60 mmol) Ethyloxalylchlorid
 5 und 7,12 g (90 mmol) Pyridin in Tetrahydrofuran. Das Rohprodukt wird sofort weiter
 umgesetzt.

Beispiel 81A

N-{1-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-
 10 yl]propyl}acetamid



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 11A durch Umsetzung von 4,0 g
 15 (18,5 mmol) Beispiel 1A, 1,11 g (22,2 mmol) Hydrazinhydrat und 5,57 g
 (27,7 mmol) Beispiel 80A.

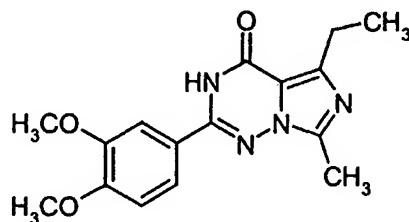
Ausbeute: 1,10 g (10 % d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): R_t = 2,48 min.

MS: m/z = 355 [M+Na]⁺

Beispiel 82A

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Darstellung analog Beispiel 26A durch Umsetzung von 1,10 g (3,3 mmol) Beispiel 81A und 1,52 g (9,9 mmol) Phosphorylchlorid in 1,2-Dichlorethan.

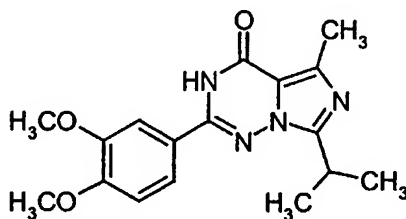
Ausbeute: 187 mg (18 % d. Th.)

LC-MS (LCMS8 min-centr): $R_t = 1,93$ min.

10 MS: $m/z = 315 [M+H]^+$

Beispiel 83A

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-isopropyl-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



15

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 63A durch Umsetzung von 1,11 g (4 mmol) Beispiel 12A mit 639 mg (6 mmol) Isobuttersäurechlorid.

Ausbeute: 1,03 g (75 % d. Th.)

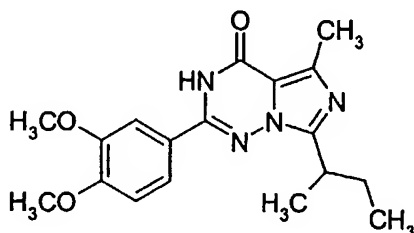
20 LC-MS (ESI^+): $R_t = 3,61$ min.

MS: $m/z = 329 [M+H]^+$

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 1.31$ (d, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.49 (quint, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 11.69 (bs, 1H).

Beispiel 84A

7-sec-Butyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 63A durch Umsetzung von 600 mg (2,17 mmol) Beispiel 12A mit 524 mg (4,34 mmol) 2-Methylbuttersäurechlorid.

Ausbeute: 384 mg (51 % d. Th.)

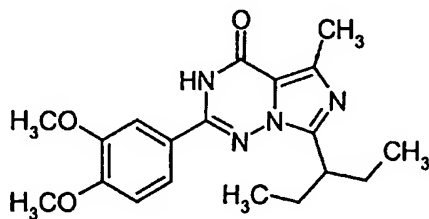
LC-MS (ESI⁺): R_t = 3,50 min.

10 MS: m/z = 343 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.43 (sext, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 9.6 (bs, 1H).

15 **Beispiel 85A**

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-(1-ethylpropyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



20

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 63A durch Umsetzung von 600 mg (2,17 mmol) Beispiel 12A mit 585 mg (4,34 mmol) 2-Ethylbuttersäurechlorid.

Ausbeute: 432 mg (56 % d. Th.)

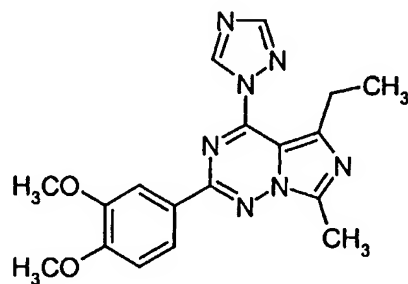
LC-MS (ESI⁺): R_t = 3,70 min.

MS: m/z = 357 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (t, 6H), 1.78-1.98 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 9.55 (bs, 1H).

Beispiel 86A

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 37A aus 186 mg (0,59 mmol) Beispiel 82A.

Ausbeute: 189 mg (87 % d. Th.)

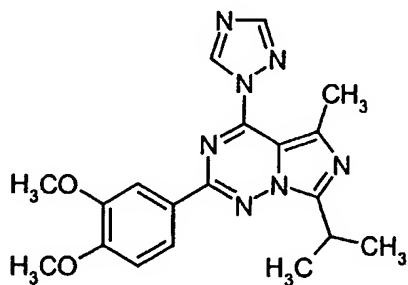
LC-MS (ESI⁺): R_t = 3,92 min.

MS: m/z = 366 [M+H]⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.19 (t, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.17 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.83(s, 1H).

Beispiel 87A

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-isopropyl-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 37A aus 128 mg Beispiel 83A.

Ausbeute: 135 mg (91 % d. Th.)

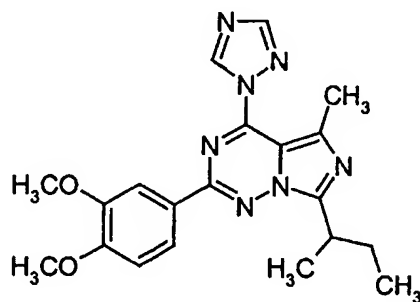
LC-MS (ESI⁺): R_t = 4,40 min.

10 MS: m/z = 380 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (d, 6H), 2.88 (s, 3H), 3.79 (sept, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).

Beispiel 88A

15 7-sec-Butyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



20 Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 37A aus 360 mg (1,05 mmol) Beispiel 84A.

Ausbeute: 262 mg (63 % d. Th.)

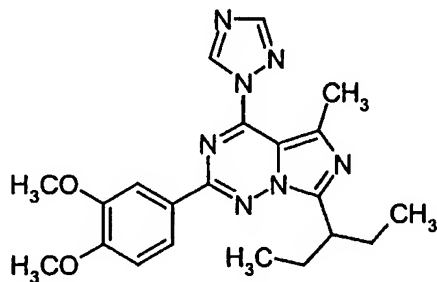
LC-MS (ESI⁺): R_t = 4,70 min.

MS: m/z = 394 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.62 (sext, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

Beispiel 89A

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-(1-ethylpropyl)-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 37A aus 415 mg (1,16 mmol) Beispiel 85A.

Ausbeute: 428 mg (90 % d. Th.)

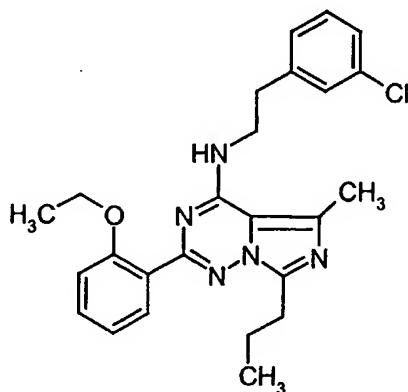
LC-MS (ESI⁺): R_t = 4,80 min.

MS: m/z = 408 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, 6H), 1.85-2.10 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

Beispiel 55

N-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

In einem parallelsynthetischen Lauf werden 18,7 mg (0,12 mmol) 2-(3-Chlorphenyl)ethylamin in einem Reaktionsgefäß vorgelegt und mit 1,2-Dichlorethan-Lösungen von Beispiel 39A und Triethylamin versetzt. Die zugefügte Menge beträgt 29,1 mg (0,08 mmol; Lösung: 0,08 mol/l) Beispiel 39A und 8,10 mg (0,08 mmol; Lösung: 0,08 mol/l) Triethylamin.

10

Der Ansatz wird 16 h bei RT gerührt, dann werden 100 mg Scavenger N-Methylisatosäure-Anhydrid Polystyrol zugegeben und weitere 16 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf eine Kieselgelkartusche (500 mg Kieselgel, Füllvolumen 3 ml) gegeben und das Produkt mit Dichlormethan/Methanol 100/1 eluiert. Die Substanz wird in einer Vakuumzentrifuge vom Lösemittel befreit. Ausbeute: 13,4 mg (37 % d. Th.)

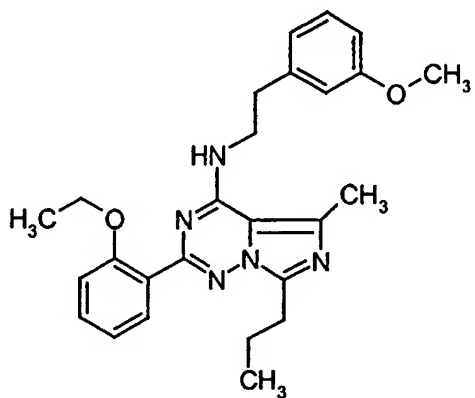
15

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 3,63 min., m/z = 449 [M]⁺

20

Beispiel 56

2-(2-Ethoxyphenyl)-N-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

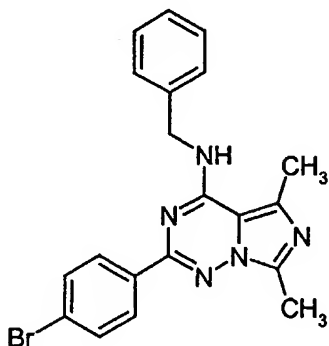
Analog Beispiel 55 werden 18,3 mg (0,12 mmol) 2-(3-Methoxyphenyl)ethylamin mit 29,4 mg (0,08 mmol) Beispiel 39A und 8,20 mg (0,08 mmol) Triethylamin umgesetzt.

10 Ausbeute: 3,00 mg (5 % d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 3,39 min., m/z = 445 [M]⁺

Beispiel 57

N-Benzyl-2-(4-bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

In einem parallelsynthetischen Lauf wurden 3,91 mg (0,04 mmol) Benzylamin in einem Reaktionsgefäß vorgelegt und mit Dimethylformamid-Lösungen von Beispiel 50A und Triethylamin versetzt. Die zugefügte Menge betrug 9,00 mg (0,02 mmol; Lösung: 0,03 mol/l) Beispiel 50A und 2,46 mg (0,02 mmol; Lösung: 0,12 mol/l) Triethylamin.

10

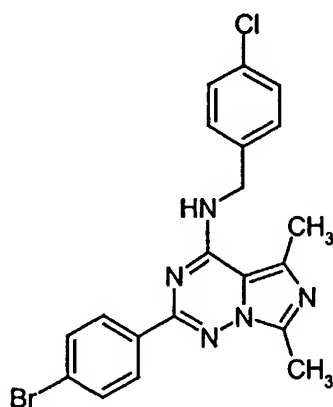
Der Ansatz wurde 24 h bei RT gerührt, dann weitere 8 h bei 80°C. Das Reaktionsgemisch wurde über eine präparative HPLC-Anlage aufgetrennt.

15 Ausbeute: 5,00 mg (34 % d. Th.)

MS (DCI/NH₃): m/z = 408 [M]⁺

Beispiel 58

2-(4-Bromphenyl)-N-(4-chlorbenzyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

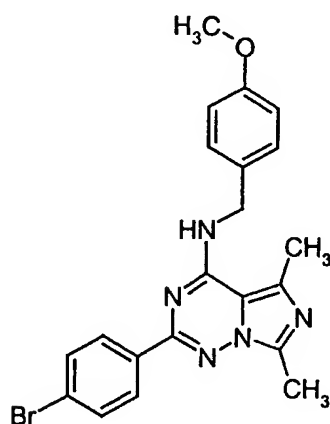
Analog Beispiel 57 werden 5,24 mg (0,04 mmol) 4-Chlorbenzylamin mit 9,26 mg (0,03 mmol) Beispiel 50A und 2,53 mg (0,03 mmol) Triethylamin umgesetzt.

10 Ausbeute: 3,10 mg (28 % d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 3,93 min., m/z = 441 [M]⁺

Beispiel 59

N-[2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)amin



5

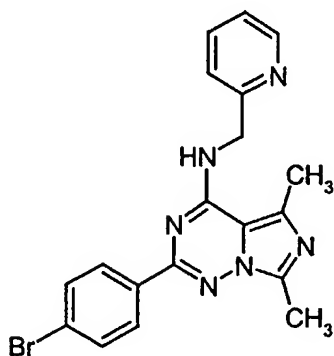
Analog Beispiel 57 werden 7,13 mg (0,05 mmol) 4-Methoxybenzylamin mit 9,63 mg (0,03 mmol) Beispiel 50A und 2,63 mg (0,03 mmol) Triethylamin umgesetzt.

10 Ausbeute: 11,5 mg (quant.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 3,55 min., m/z = 437 [M]⁺

Beispiel 60

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-N-(2-pyridinylmethyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

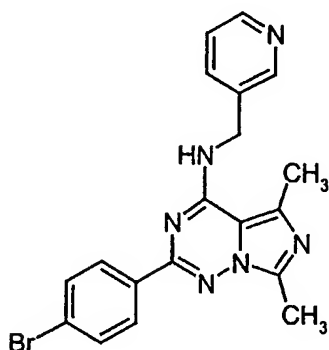
Analog Beispiel 57 werden 5,30 mg (0,05 mmol) 2-Pyridinylmethanamin mit 9,26 mg (0,03 mmol) Beispiel 50A und 2,53 mg (0,03 mmol) Triethylamin umgesetzt.

10 Ausbeute: 5,90 mg (57,7 % d. Th., Reinheit: 100 %)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 2,81 min., m/z = 408 [M]⁺

Beispiel 61

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-N-(3-pyridinylmethyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

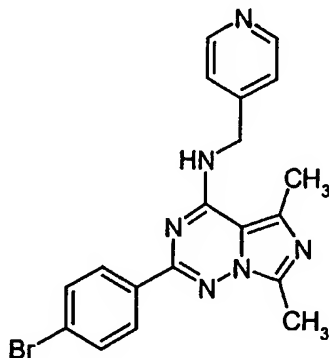
Analog Beispiel 57 werden 5,41 mg (0,05 mmol) 3-Pyridinylmethylamin mit 9,26 mg (0,03 mmol) Beispiel 50A und 2,53 mg (0,03 mmol) Triethylamin umgesetzt.

10 Ausbeute: 16,3 mg (quant.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 2,40 min., m/z = 408 [M]⁺

Beispiel 62

15 2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-N-(4-pyridinylmethyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



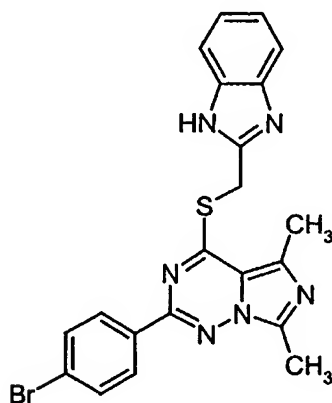
Analog Beispiel 57 werden 5,73 mg (0,05 mmol) 4-Pyridinylmethylamin mit 10,0 mg (0,03 mmol) Beispiel 50A und 2,73 mg (0,03 mmol) Triethylamin umgesetzt.

5 Ausbeute: 3,7 mg (34 % d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 2,32 min., m/z = 408 [M]⁺

Beispiel 63

4-[(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)sulfanyl]-2-(4-bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo-
10 [5,1-f][1,2,4]triazin



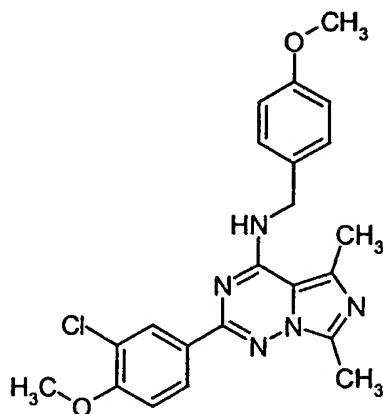
15 In einem parallelsynthetischen Lauf werden 5,75 mg (0,04 mmol) 1H-Benzimidazol-2-ylmethylthiol in einem Reaktionsgefäß vorgelegt und mit Dimethylformamid-Lösungen von 8,51 mg (0,02 mmol; Lösung: 0,03 mol/l) Beispiel 50A und 2,63 mg (0,03 mmol; Lösung: 0,12 mol/l) Triethylamin versetzt. Anschließend wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über eine 500 mg Kieselgelkartusche aufgereinigt und mit Essigsäureethylester nachgespült;
20 anschließend in einer Vakuumzentrifuge eingeengt.

Ausbeute: 6,4 mg (57 % d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 2,99 min., m/z = 464 [M]⁺

Beispiel 64

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-(4-methoxybenzyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



5

In einem parallelsynthetischen Lauf werden 6,86 mg (0,05 mmol) 4-Methoxybenzylamin in einem Reaktionsgefäß vorgelegt und mit Dimethylformamid-Lösungen von 8,89 mg (0,03 mmol; Lösung: 0,05 mol/l) Beispiel 33A und 2,53 mg (0,03 mmol; Lösung: 0,13 mol/l) Triethylamin versetzt.

10

Der Ansatz wird 24 h bei RT gerührt, dann weitere 4 h bei 60°C. Das Reaktionsgemisch wird über eine präparative HPLC-Anlage aufgetrennt.

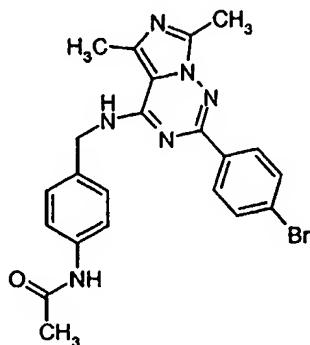
Ausbeute: 1.2 mg (11 % d. Th.)

15

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 3,57 min., m/z = 423 [M]⁺

Beispiel 65

N-[4-({[2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]amino}-methyl)phenyl]acetamid



5

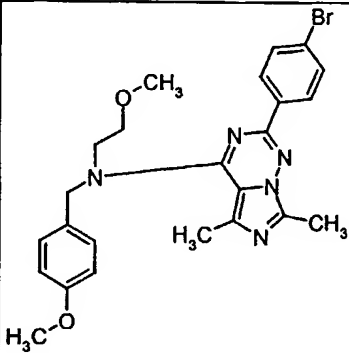
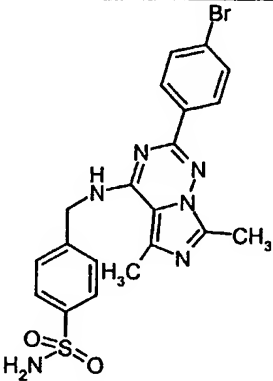
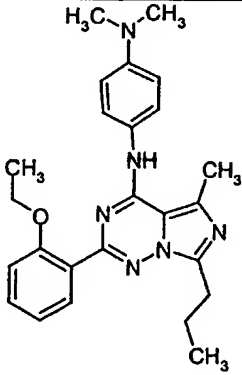
2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin (3,7 mg, 10 μ mol) wird in Dioxan (100 μ l) mit 4-Acetylamino-benzylamin (3,3 mg, 20 μ mol) sowie Triethylamin (4 μ l) versetzt. Man erhitzt 12 h unter
 10 schütteln auf 80 °C, filtriert und wäscht mit DMSO (2 x 100 μ l). Die vereinigten Filtrate werden durch präparative LC-MS chromatographisch gereinigt.

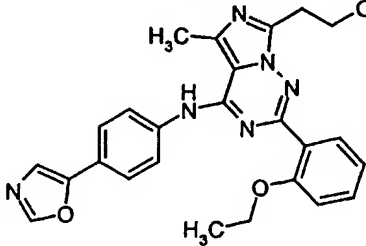
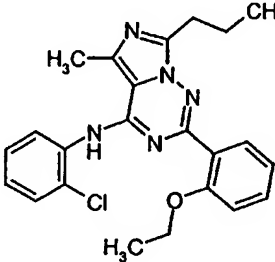
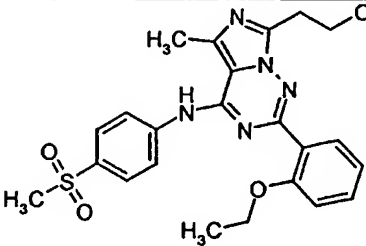
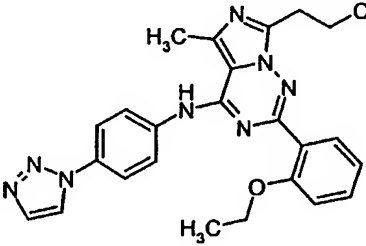
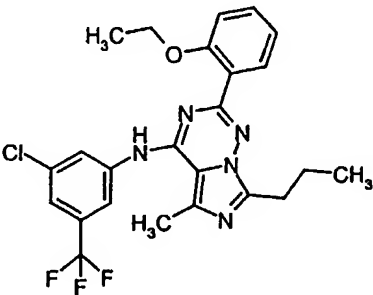
LC-MS (LCMS8 min-centr) = 488 [M+H]⁺

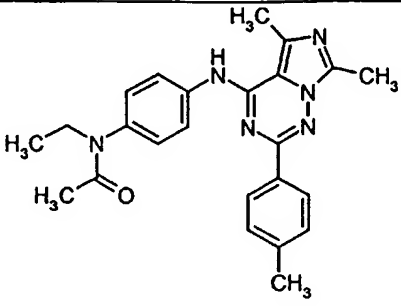
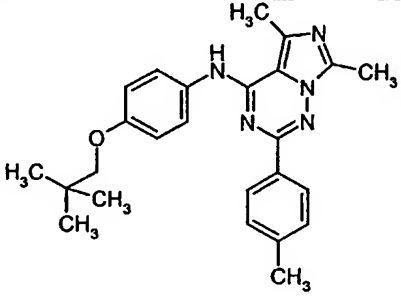
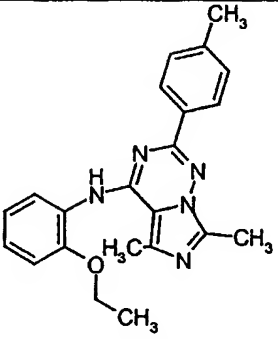
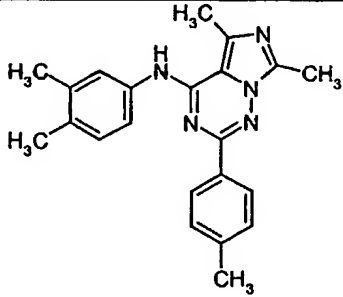
15 R_t = 4,11 min

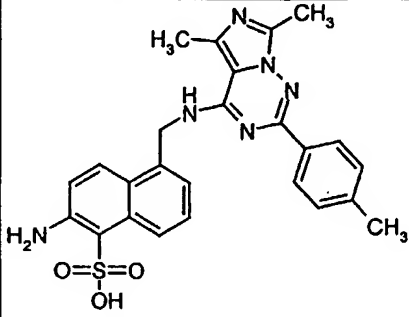
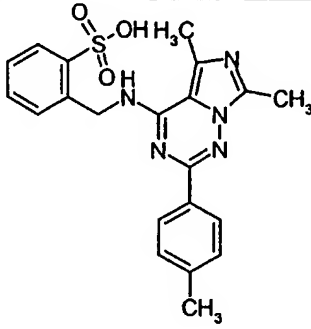
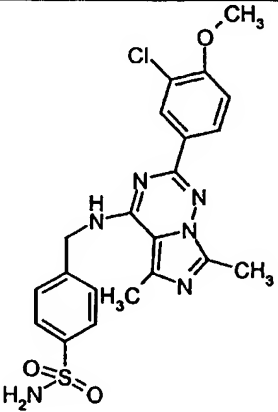
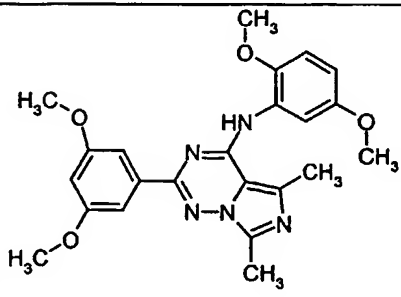
Die weiteren in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele werden aus den entsprechenden Edukten in analoger Weise dargestellt und charakterisiert.

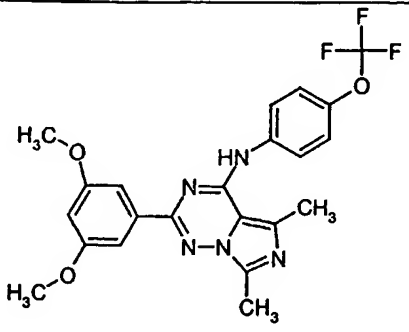
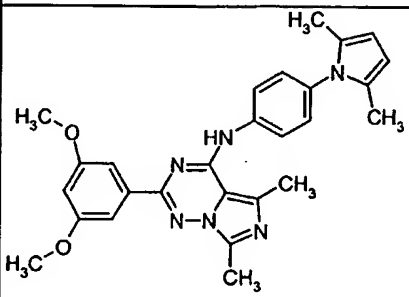
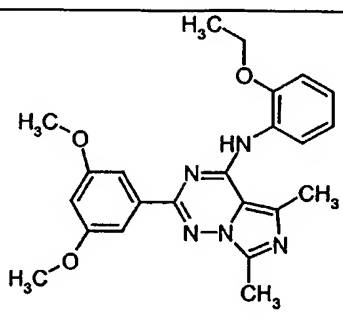
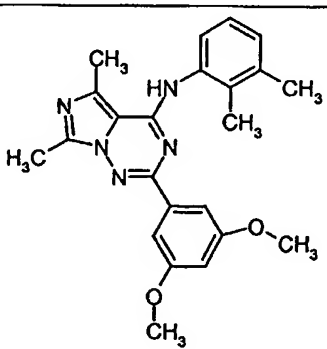
Tabelle 1

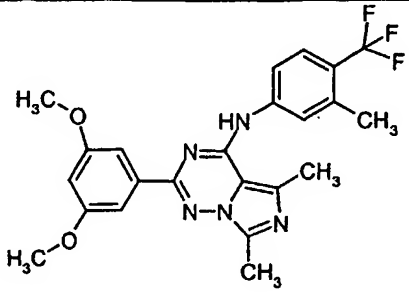
Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
66		5,18	497
67		4,01	488
68		3,98	431

Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
69		4,48	455
70			422
71		4,29	466
72		4,27	455
73		5,75	490

Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
74		4,3	415
75		5,6	416
76		5,59	374
77		5,02	358

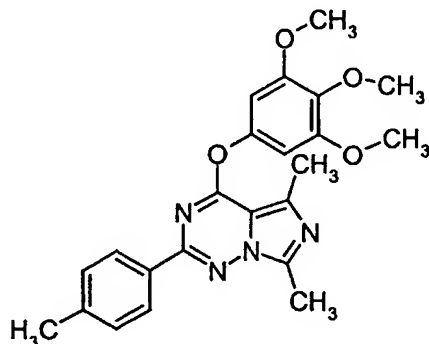
Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
78		3,88	489
79		4,07	424
80		3,81	474
81		5,35	436

Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
82		5,18	460
83		5,34	469
84		5,47	420
85		4,6	404

Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
86		5,52	458

Beispiel 87

5,7-Dimethyl-2-(4-methylphenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

110 mg (0,98 mmol) Kalium-tert.-Butylat und 180 mg (0,98 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol werden in 30 ml THF eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mg (0,65 mmol) von Beispiel 49A wird das Gemisch
 10 2 h am Rückfluß gerührt. Dann wird vom Lösemittel eingeeengt, in Dichlormethan/1N Natronlauge extrahiert, die organische Phase getrocknet, einrotiert und flash chromatographiert mit Dichlormethan /Methanol 100/1.

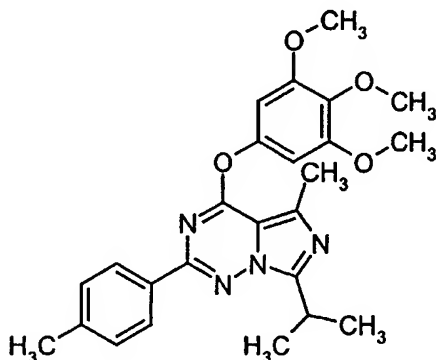
Ausbeute: 264 mg (96 % d. Th.)

MS (ESI): m/z = 421 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.63 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 8.06 (d, 2H).

Beispiel 88

7-Isopropyl-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Analog Beispiel 87 werden 84 mg (0,25 mmol) Beispiel 71A, 42,4 mg (0,38 mmol) Kalium-tert.-Butylat und 69,6 mg (0,38 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol umgesetzt.

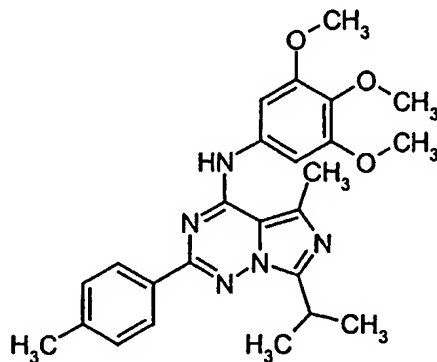
Ausbeute: 86 mg (76 % d. Th.)

10 MS (ESI): $m/z = 449 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.46$ (d, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.75 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

Beispiel 89

15 7-Isopropyl-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Analog Beispiel 88 werden 750 mg (2,25 mmol) Beispiel 71A, 619 mg (3,37 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 466 mg (3,37 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt. Das Produkt wird mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 1/1 flash-chromatographiert.

5 Ausbeute: 693 mg (69 % d. Th.)

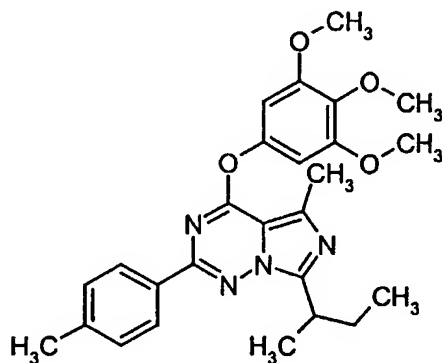
MS (ESI): $m/z = 448 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.47$ (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.05 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.24 (d, verdeckt, 2H), 8.25 (d, 2H).

10

Beispiel 90

7-sec-Butyl-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



15

Analog Beispiel 87 werden 100 mg (0,29 mmol) Beispiel 72A, 48,4 mg (0,43 mmol) Kalium-tert.-Butylat und 79,5 mg (0,43 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol umgesetzt.

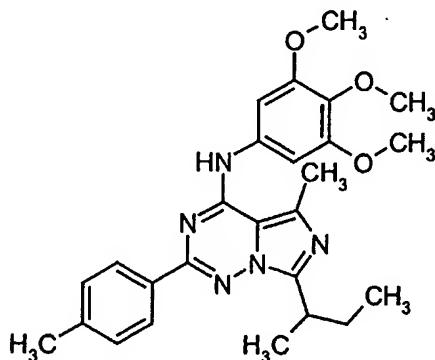
Ausbeute: 55 mg (41 % d. Th.)

20 MS (ESI): $m/z = 463 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (t, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.73-2.12 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.47-3.65 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.63 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 8.04 (d, 2H).

Beispiel 91

7-*sec*-Butyl-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f]
[1,2,4]triazin-4-amin



5

Analog Beispiel 88 werden 216 mg (0,62 mmol) Beispiel 72A, 171 mg (0,93 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 129 mg (0,93 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

Ausbeute: 274 mg (95 % d. Th.)

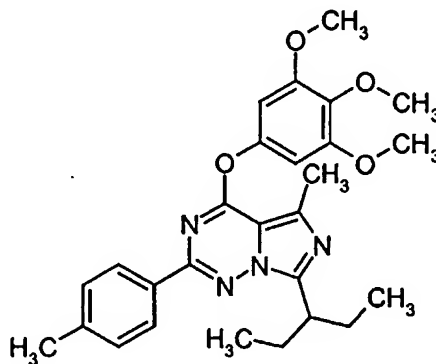
10

MS (ESI): $m/z = 462$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (t, 3H), 1.44 (d, 3H), 1.72-2.09 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.48-3.63 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 7.06 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.25 (d, verdeckt, 2H), 8.24 (d, 2H).

Beispiel 92

7-(1-Ethylpropyl)-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)
imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Analog Beispiel 87 werden 200 mg (0,55 mmol) Beispiel 73A, 93,1 mg (0,83 mmol)
Kalium-tert.-Butylat und 153 mg (0,83 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol umgesetzt.

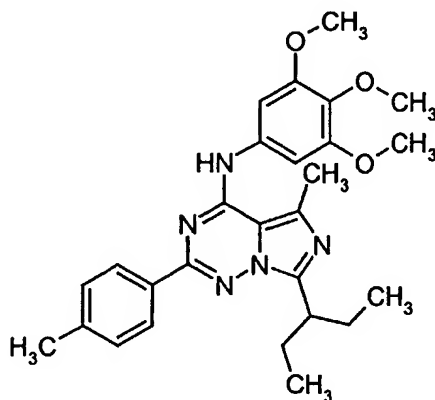
Ausbeute: 213 mg (81 % d. Th.)

10 MS (ESI): $m/z = 477 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.83$ (t, 6H), 1.81-2.06 (m, 4H), 2.36 (s, 3H),
2.73 (s, 3H), 3.39-3.51 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.76 (s, 2H), 7.22 (d, 2H),
7.99 (d, 2H).

Beispiel 93

7-(1-Ethylpropyl)-5-methyl-2-(4-methylphenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo
[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Analog Beispiel 88 werden 209 mg (0,58 mmol) Beispiel 73A, 159 mg (0,87 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 120 mg (0,87 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt. Die Verbindung wird durch HPLC-Trennung gereinigt.

10 Ausbeute: 151 mg (55 % d. Th.)

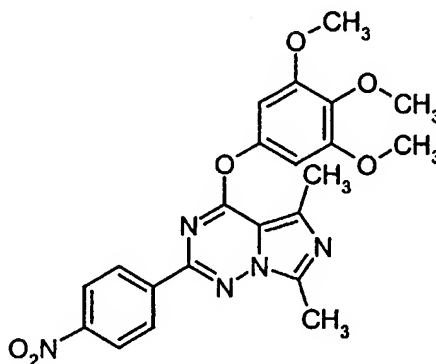
MS (ESI): $m/z = 476 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.83$ (t, 6H), 1.79-2.06 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.37-3.48 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 7.26 (d, 2H), 7.33 (s, 2H), 8.18 (d, 2H).

15

Beispiel 94

5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin



5

Analog Beispiel 87 werden 75 mg (0,22 mmol) Beispiel 74A, 38 mg (0,33 mmol) Kalium-tert.-Butylat und 62 mg (0,33 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol umgesetzt.

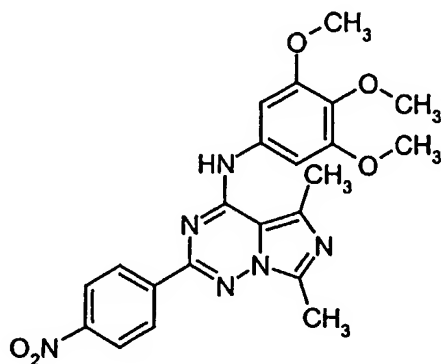
Ausbeute: 76 mg (75 % d. Th.)

10 MS (ESI): $m/z = 452 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.75$ (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.33 (d, 2H).

Beispiel 95

15 5,7-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



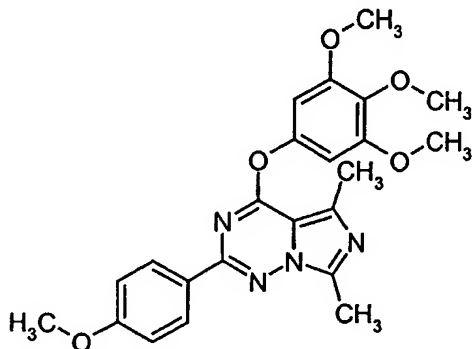
Analog Beispiel 88 werden 75 mg (0,22 mmol) Beispiel 74A, 61 mg (0,34 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 46 mg (0,34 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.
Ausbeute: 52 mg (52% d. Th.)

5 MS (ESI): $m/z = 451 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 2.74$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.07 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.52 (d, 2H).

Beispiel 96

10 2-(4-Methoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



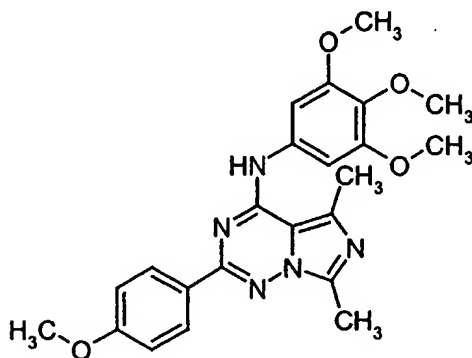
15 Analog Beispiel 87 werden 260 mg (0,81 mmol) Beispiel 75A, 140 mg (1,21 mmol) Kalium-tert.-Butylat und 220 mg (1,21 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol umgesetzt.
Ausbeute: 294 mg (83% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 437 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 2.68$ (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.75 (s, 2H), 6.94 (d, 2H), 8.07 (d, 2H).

Beispiel 97

2-(4-Methoxyphenyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Analog Beispiel 88 werden 260 mg (0,81 mmol) Beispiel 75A, 220 mg (1,21 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 170 mg (1,21 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt. Das Produkt wird nach Ausrühren mit Diethylether erhalten.

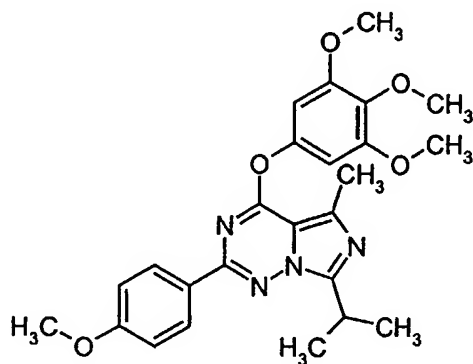
10 Ausbeute: 158 mg (45 % d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 436 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 2.65$ (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.91 (s, 6H), 6.99 (d, 2H), 7.31 (s, 2H), 8.26 (d, 2H).

Beispiel 98

7-Isopropyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo-
[5,1-f][1,2,4]triazin



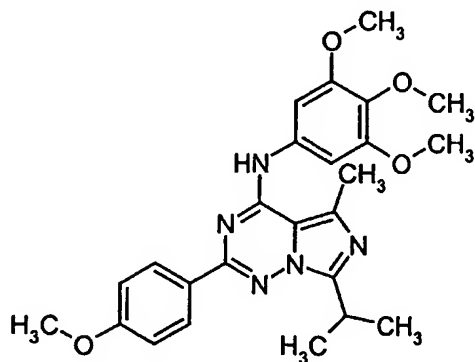
5

Analog Beispiel 87 werden 146 mg (0,42 mmol) Beispiel 76A, 70 mg (0,63 mmol) Kalium-tert.-Butylat und 115 mg (0,63 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol umgesetzt.
Ausbeute: 91 mg (47 % d. Th.)

- 10 MS (ESI): $m/z = 465 [M+H]^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.48$ (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.66-3.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.61 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 8.10 (d, 2H).

Beispiel 99

- 15 7-Isopropyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo
[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Analog Beispiel 88 werden 70 mg (0,20 mmol) Beispiel 76A, 55 mg (0,30 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 42 mg (0,30 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt. Das Produkt wird nach Ausrühren mit Methanol erhalten.

5 Ausbeute: 48 mg (52 % d. Th.)

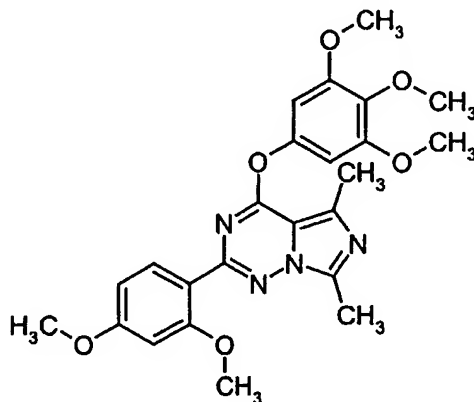
MS (ESI): $m/z = 464 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (d, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.62-3.79 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 6.96 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.14 (s, 2H); 8.30 (d, 2H).

10

Beispiel 100

2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



15

Analog Beispiel 87 werden 125 mg (0,36 mmol) Beispiel 77A, 60 mg (0,53 mmol) Kalium-tert.-Butylat und 98 mg (0,53 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol umgesetzt.

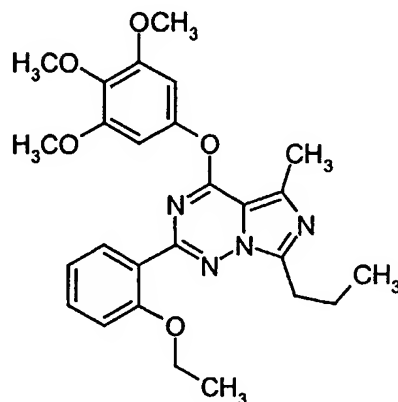
Ausbeute: 150 mg (90 % d. Th.)

20 MS (ESI): $m/z = 467 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): $\delta = 2.93$ (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06-4.11 (s, 9H), 6.77-6.89 (m, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.87 (d, 1H).

Beispiel 101

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo
[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 22 aus 500 mg (1.38 mmol) Beispiel 39A und 3,4,5-Dimethoxyphenol.

Ausbeute: 565 mg (85 % d. Th.)

10 Fp.: 153°C

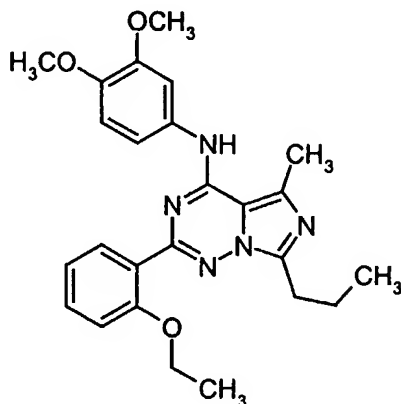
MS (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.95 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.0 (q, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.35-7.55 (m, 2H)

15

Beispiel 102

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]
[1,2,4]triazin-4-amin



5

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 1 aus 500 mg (1.38 mmol) Beispiel 39A und 3,4,-Dimethoxyanilin.

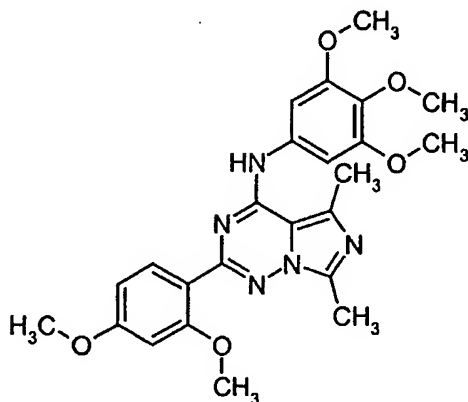
Ausbeute: 120 mg (19 % d. Th.)

10 MS (ESI⁺): m/z = 448 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.93 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 8.62 (s, 1H)

Beispiel 103

2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f]
[1,2,4]triazin-4-amin



5

Analog Beispiel 88 werden 140 mg (0,40 mmol) Beispiel 77A, 110 mg (0,60 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 83 mg (0,60 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt. Das Produkt wird per HPLC-Trennung gereinigt.

10 Ausbeute: 48 mg (26 % d. Th.)

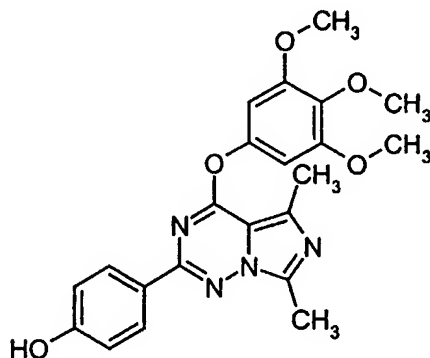
MS (ESI): $m/z = 466 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta =$ ca. 2.52 (s, verdeckt, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.29 (s, 2H); 7.57 (d, 1H), 8.64 (s, 1H).

15

Beispiel 104

4-[5,7-Dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]phenol



5

730 mg (1,42 mmol) von Beispiel 79A werden in einer Hydrierbirne unter Argonatmosphäre in 250 ml Methanol gelöst. Nach der Zugabe von 200 mg Palladium 10 %ig auf Kohle wird das Reaktionsgemisch in einer Parr-Apparatur 96 h bei 3 bar Wasserstoff-Druck bei Raumtemperatur geschüttelt. Im Anschluß wird über einen Seitz-Filter vom Hydrierkatalysator abgetrennt, die Lösung eingeeengt und flash-chromatographiert mit Dichlormethan/Methanol 50/1.

10

Ausbeute: 297 mg (49 % d. Th.)

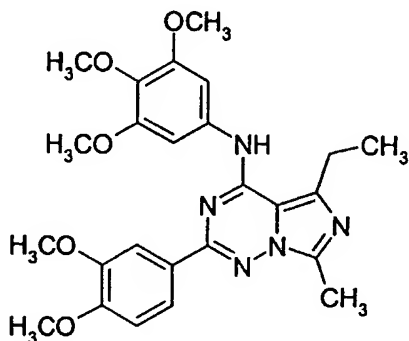
MS (ESI): $m/z = 423 [M+H]^+$

15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.61$ (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.78-6.87 (m, 4H), 7.90 (d, 2H), 10.4 (s br, 1H).

Beispiel 105

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 88 aus 80 mg (0,22 mmol) Beispiel 86A.

Ausbeute: 66 mg (63 % d. Th.)

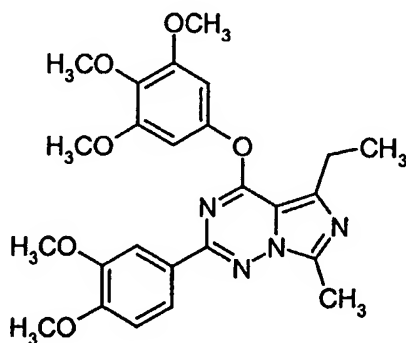
LC-MS (ESI⁺): R_t = 3,55 min.

10 MS: m/z = 480 [M+H]⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.29 (t, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.12 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 9H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.76 (bs, 1H).

15 **Beispiel 106**

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 87 aus 80 mg (0.22 mmol) Beispiel 86A.

Ausbeute: 69 mg (66 % d. Th.)

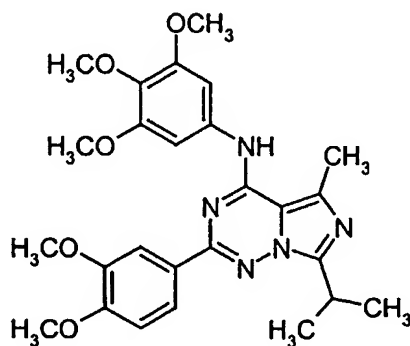
LC-MS (ESI⁺): R_t = 4,28 min.

5 MS: m/z = 481 [M+H]⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.34 (t, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.01 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 6.84 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H).

10 **Beispiel 107**

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-isopropyl-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo
[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



15

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 88 aus 60 mg (0.16 mmol) Beispiel 87A.

Ausbeute: 62 mg (79 % d. Th.)

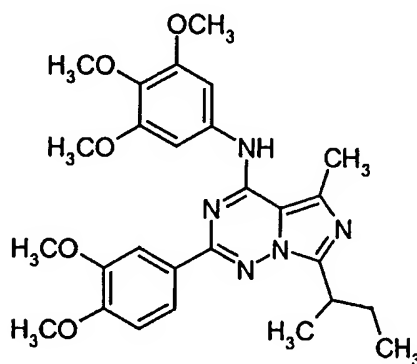
LC-MS (ESI⁺): R_t = 4,20 min.

MS: m/z = 494 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (d, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.72 (quint, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.05 (bs, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H).

Beispiel 108

7-sec-Butyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo
[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 88 aus 50 mg (0.13 mmol) Beispiel 88A.

Ausbeute: 41 mg (64 % d. Th.)

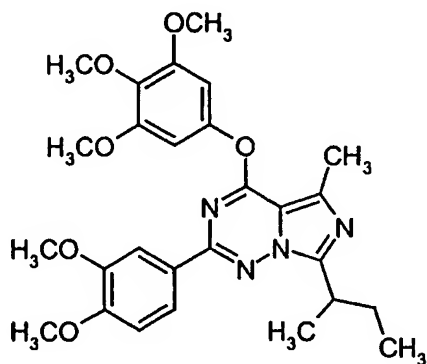
LC-MS (ESI⁺): R_t = 4,28 min.

10 MS: m/z = 508 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.89 (3H), 3.92 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (d, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H).

Beispiel 109

7-sec-Butyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 87 aus 50 mg (0.13 mmol) Beispiel 88A.

Ausbeute: 51 mg (79 % d. Th.)

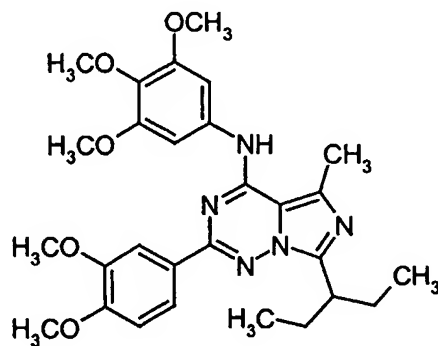
LC-MS (ESI⁺): R_t = 5,01 min.

10 MS: m/z = 509 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (t, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.39 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.60 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H).

15 **Beispiel 110**

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-(1-ethylpropyl)-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 88 aus 60 mg (0.15 mmol) Beispiel 89A.

Ausbeute: 48 mg (62 % d. Th.)

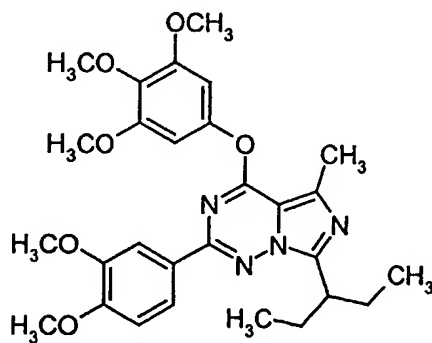
LC-MS (ESI⁺): R_t = 4,39 min.

5 MS: m/z = 522 [M+H]⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, 6H), 1.78-2.10 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 7.04 (bs, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H).

10 **Beispiel 111**

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-(1-ethylpropyl)-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



15

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 87 aus 60 mg (0.15 mmol) Beispiel 89A.

Ausbeute: 54 mg (70 % d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): R_t = 5,10 min.

MS: m/z = 523 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, 6H), 1.85-2.10 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.62 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.70 d, 1H), 7.78 (dd, 1H).

Methode: ESI⁺:

Methode: MHZ 2T
Version-Nr.: 3
Gerätetyp: Micromass TOF-MUX-Interface 4fach-Parallel-
MS: Einspritzung
Ionisierung: ESI positiv
Gerätetyp: Waters600
HPLC:
UV-Detektor : 210nm
Ofentemp.: 24°C
Säule: Symmetry C 18
50 mm x 2,1 mm 3,5 µm
Lieferfirma: Waters
Gradient:

Zeit (min)	A (Vol%)	B (Vol%)	Fluss (ml/min)
0,00	10	90	0,75
0,50	10	90	0,75
4,00	90	10	0,50
5,50	90	10	0,75
5,60	10	90	1,25
6,50	10	90	0,75

A: CH₃CN + 0,1 % Ameisensäure
B: H₂O + 0,1 % Ameisensäure

Methode 1:

Lösung A: Acetonitril

5 Lösung B: 0,23g 30%HCl/l Wasser

Säulenofen 70°C;

Säule Symmetry C18 2,1 x 150 mm

10

Gradient :	Zeit [min]	%A	%B	Fluß [ml/min]
	0	2	98	0,9
	2,5	95	5	1,2
	5	95	5	1,2

15

Methode: LCMS8min centr

Methode: LCMS8min_centr

Gerätetyp MS: TOF MS (LCT micromass)

Ionisierung: ESI positiv

Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2690 HPLC Pumpe

UF-Detektor: 210 nm

Ofentemperatur: 40°C

Säule: YMC ODS-AQ

50 mm x 2,0 mm, 3 mm

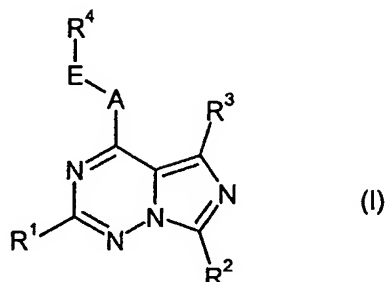
Gradient:	Zeit (min)	A (Vol%)	B (Vol%)	Fluss (ml/min)
	0,00	100	0	0,80
	0,30	100	0	0,80
	4,20	30	70	0,80
	4,80	10	90	0,80
	6,30	10	90	0,80
	6,31	100	0	0,80
	8,30	100	0	0,80

A: H₂O (+0,1 % HCO₂H)

B: CH₃CN (+0,1 % HCO₂H)

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



5

in welcher

10 R¹ für (C₆-C₁₀)-Aryl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy sowie gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -SO₂NR⁵R⁶ substituiert ist, steht,

15 worin

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

20 oder

NR⁵R⁶ über ein Stickstoffatom gebundenes, gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Oxo, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Acyl substituiertes, 4- bis 8-
25 gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

- R^2 für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht,
- R^3 für Methyl oder Ethyl steht,
- 5 A für O, S oder NR^7 steht,
- worin
- 10 R^7 Wasserstoff oder gegebenenfalls durch (C_1-C_3) -Alkoxy substituiertes (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,
- E für eine Bindung oder für (C_1-C_3) -Alkandiyl steht,
- 15 R^4 für (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, $-SO_3H$, Aminosulfonyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, 1,3-Dioxapropan-1,3-diyl, (C_1-C_6) -Alkylthio, (C_1-C_6) -Alkylsulfinyl und (C_1-C_6) -
- 20 Alkylsulfonyl, $-NR^8R^9$ und gegebenenfalls mit Methyl substituiertes, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl substituiert sind,
- worin R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Acyl bedeuten,
- 25

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

5 R^1 für Phenyl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy oder einen Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ substituiert ist, steht,

wobei

10 NR^5R^6 über ein Stickstoffatom gebundenes, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl ist,

R^2 für $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -Alkyl oder $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -Cycloalkyl steht,

15 R^3 für Methyl oder Ethyl steht,

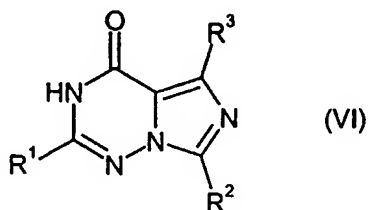
A für O oder NH steht,

20 E für eine Bindung steht,

R^4 für Phenyl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist, steht,

25 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



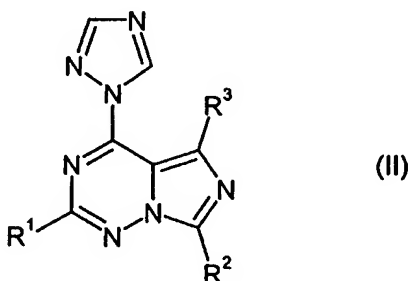
5

in welcher

R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

10

- [A] zunächst mit 1,2,4-Triazol in Gegenwart eines Chlorierungsmittels, gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



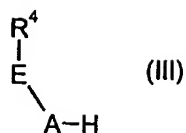
15

in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

20

umsetzt, und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III),



in welcher

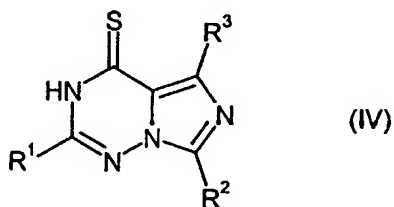
5 R^4 , A und E die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in
Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von
Hilfsreagenzien, und gegebenenfalls in Gegenwart von Kronenether,
10 umsetzt,

oder

15 wenn A für S steht,

[B] zunächst mit Phosphorpentasulfid oder Lawesson-Reagenz
gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, zu Verbindungen der
allgemeinen Formel (IV),



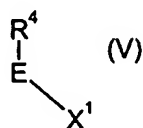
20

in welcher

25 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umsetzt,

und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V),



5

in welcher

R^4 und E die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

10

X^1 für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Mesylat, Tosylat oder Halogen, besonders bevorzugt Brom oder Jod, steht,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, umgesetzt.

15

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

20

6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen.

25

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinsonsche Krankheit ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/06322

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/415 A61K31/53 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 28 11 780 A (ALLEN & HANBURYS LTD) 28 September 1978 (1978-09-28) * siehe Anspruch 1, Definition von Z * the whole document ---	1-7
Y	US 3 941 785 A (CLARKE ROBERT WILLIAM ET AL) 2 March 1976 (1976-03-02) cited in the application * siehe Anspruch 1 * the whole document ---	1-7
Y	WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) * siehe Anspruch 1 * the whole document ---	1-7
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 2002

Date of mailing of the international search report

12/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No

PCT/EP 02/06322

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>MOLINA, P. ET AL.: "Fused Imidazoles : A Novel Synthesis of Imidazo'1,2-b!'1,2,4! triazole and Imidazo'5,1-f!'1,2,4! triazine Derivatives "</p> <p>SYNTHESIS, no. 11, November 1989 (1989-11), pages 843-847, XP001094012 STUTTGART cited in the application * s.Seite 845, Scheme B, Beispiele 7,8 und 10 * the whole document</p> <p>---</p>	1-7
Y	<p>CHARLES I ET AL: "BICYCLIC HETEROCYCLES WITH NITROGEN AT THE RING JUNCTION. PART 2.1 APPLICATION OF THE DAKIN-WEST REACTION TO THE SYNTHESIS OF IMIDAZO-U5,1-F-1,2,4-TRIAZIN-4(3H)-ONES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, no. 5, 1 May 1980 (1980-05-01), pages 1139-1146, XP002027191 ISSN: 0300-922X * s.Seite 1143, Beispiele 20 -22 * the whole document</p> <p>---</p>	1-7
Y	<p>SODERLING S H ET AL: "REGULATION OF CAMP AND CGMP SIGNALING: NEW PHOSPHODIESTERASES AND NEW FUNCTIONS" CURRENT OPINION IN CELL BIOLOGY, CURRENT SCIENCE, LONDON, GB, vol. 12, no. 2, April 2000 (2000-04), pages 174-179, XP001003042 ISSN: 0955-0674 cited in the application * s.Seite 175, Fig. 1, PDE5A, PDE10A * the whole document</p> <p>---</p>	1-7
Y	<p>BEAVO J A ET AL: "MULTIPLE CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES" MOLECULAR PHARMACOLOGY, BALTIMORE, MD, US, vol. 46, no. 3, 1 September 1994 (1994-09-01), pages 399-405, XP000566722 ISSN: 0026-895X cited in the application * s.Seite 401, Table 2 * the whole document</p> <p>---</p>	1-7

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No.

PCT/EP 02/06322

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BEAVO J A: "CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES: FUNCTIONAL IMPLICATIONS OF MULTIPLE ISOFORMS" PHYSIOLOGICAL REVIEWS, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, vol. 75, no. 4, 1 October 1995 (1995-10-01), pages 725-748, XP002034532 ISSN: 0031-9333 * s.Seite 738 * the whole document ----	1-7
Y	WO 01 24781 A (DENOVA WRIGHT EILEEN M ;NOVANEURON INC (CA); ROBERTSON HAROLD A () 12 April 2001 (2001-04-12) * siehe Seite 1, vorletzter Absatz und Anspruch 1 * the whole document -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/06322

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2811780	A	28-09-1978	GB 1584461 A	11-02-1981
			AT 363952 B	10-09-1981
			AT 196378 A	15-02-1981
			AU 516179 B2	21-05-1981
			AU 3431478 A	27-09-1979
			BE 865125 A1	21-09-1978
			DE 2811780 A1	28-09-1978
			DK 109578 A	26-09-1978
			ES 468119 A1	01-09-1979
			FI 780828 A	26-09-1978
			FR 2384773 A1	20-10-1978
			IE 46653 B1	10-08-1983
			IT 1105177 B	28-10-1985
			JP 53119891 A	19-10-1978
			NL 7803195 A	27-09-1978
			NZ 186699 A	19-12-1980
			SE 7803195 A	26-09-1978
			US 4278673 A	14-07-1981
			ZA 7801458 A	25-04-1979
US 3941785	A	02-03-1976	GB 1457873 A	08-12-1976
			AT 336029 B	12-04-1977
			AT 2374 A	15-08-1976
			AU 474078 B	15-07-1976
			AU 6377473 A	19-06-1975
			BE 809369 A1	03-07-1974
			CA 1005057 A1	08-02-1977
			CH 618170 A5	15-07-1980
			DE 2364076 A1	18-07-1974
			ES 422001 A1	01-08-1976
			FI 57260 B	31-03-1980
			FI 793137 A	10-10-1979
			FR 2213058 A1	02-08-1974
			IE 38681 B1	10-05-1978
			IL 43872 A	31-01-1979
			JP 49095994 A	11-09-1974
			LU 69099 A1	02-04-1974
			NL 7400095 A	08-07-1974
			NO 140301 B	30-04-1979
			SE 408179 B	21-05-1979
			ZA 7309534 A	27-11-1974
WO 9924433	A	20-05-1999	DE 19750085 A1	20-05-1999
			DE 19812462 A1	30-09-1999
			DE 19840289 A1	09-03-2000
			AT 213246 T	15-02-2002
			AU 738675 B2	20-09-2001
			AU 1558799 A	31-05-1999
			BG 104406 A	31-08-2001
			BR 9812785 A	10-10-2000
			CA 2309332 A1	20-05-1999
			CN 1278822 T	03-01-2001
			DE 19881732 C1	31-01-2002
			DE 19881732 D2	24-08-2000
			DE 59803108 D1	21-03-2002
			DK 1049695 T3	13-05-2002
			DK 200000766 A	09-05-2000
			EE 200000291 A	15-06-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06322

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924433	A	WO 9924433 A1	20-05-1999
		EP 1174431 A2	23-01-2002
		EP 1049695 A1	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A ,B	23-08-2000
		HR 20000292 A1	30-04-2001
		HU 0100394 A2	28-09-2001
		JP 2001522851 T	20-11-2001
		LU 90561 A1	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		NO 20021714 A	11-05-2000
		NZ 504436 A	31-08-2001
		PL 340400 A1	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		SI 1049695 T1	30-06-2002
		SK 7092000 A3	12-03-2001
		TR 200001338 T2	21-08-2000
		US 6362178 B1	26-03-2002
		ZA 9810297 A	20-05-1999
WO 0124781	A		
	12-04-2001	AU 7766300 A	10-05-2001
		WO 0124781 A2	12-04-2001
		EP 1223937 A2	24-07-2002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/04 A61K31/415 A61K31/53 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 28 11 780 A (ALLEN & HANBURYS LTD) 28. September 1978 (1978-09-28) * siehe Anspruch 1, Definition von Z * das ganze Dokument ---	1-7
Y	US 3 941 785 A (CLARKE ROBERT WILLIAM ET AL) 2. März 1976 (1976-03-02) in der Anmeldung erwähnt * siehe Anspruch 1 * das ganze Dokument ---	1-7
Y	WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ; HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) * siehe Anspruch 1 * das ganze Dokument ---	1-7
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. August 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12/09/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stellmach, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	<p>MOLINA,P. ET AL.: "Fused Imidazoles : A Novel Synthesis of Imidazo'1,2-b!'1,2,4!triazole and Imidazo'5,1-f!'1,2,4!triazine Derivatives "</p> <p>SYNTHESIS, Nr. 11, November 1989 (1989-11), Seiten 843-847, XP001094012 STUTTGART in der Anmeldung erwähnt * s.Seite 845, Scheme B, Beispiele 7,8 und 10 * das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-7
Y	<p>CHARLES I ET AL: "BICYCLIC HETEROCYCLES WITH NITROGEN AT THE RING JUNCTION. PART 2.1 APPLICATION OF THE DAKIN-WEST REACTION TO THE SYNTHESIS OF IMIDAZO-U5,1-F-1,2,4-TRIAZIN-4(3H)-ONES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, Nr. 5, 1. Mai 1980 (1980-05-01), Seiten 1139-1146, XP002027191 ISSN: 0300-922X * s.Seite 1143, Beispiele 20 -22 * das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-7
Y	<p>SODERLING S H ET AL: "REGULATION OF CAMP AND CGMP SIGNALING: NEW PHOSPHODIESTERASES AND NEW FUNCTIONS" CURRENT OPINION IN CELL BIOLOGY, CURRENT SCIENCE, LONDON, GB, Bd. 12, Nr. 2, April 2000 (2000-04), Seiten 174-179, XP001003042 ISSN: 0955-0674 in der Anmeldung erwähnt * s.Seite 175, Fig. 1, PDE5A, PDE10A * das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-7
Y	<p>BEAVO J A ET AL: "MULTIPLE CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES" MOLECULAR PHARMACOLOGY, BALTIMORE, MD, US, Bd. 46, Nr. 3, 1. September 1994 (1994-09-01), Seiten 399-405, XP000566722 ISSN: 0026-895X in der Anmeldung erwähnt * s.Seite 401, Table 2 * das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-7

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BEAVO J A: "CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES: FUNCTIONAL IMPLICATIONS OF MULTIPLE ISOFORMS" PHYSIOLOGICAL REVIEWS, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, Bd. 75, Nr. 4, 1. Oktober 1995 (1995-10-01), Seiten 725-748, XP002034532 ISSN: 0031-9333 * s.Seite 738 * das ganze Dokument ---	1-7
Y	WO 01 24781 A (DENOVAN WRIGHT EILEEN M ;NOVANEURON INC (CA); ROBERTSON HAROLD A () 12. April 2001 (2001-04-12) * siehe Seite 1, vorletzter Absatz und Anspruch 1 * das ganze Dokument -----	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/06322

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2811780 A	28-09-1978	GB 1584461 A	11-02-1981
		AT 363952 B	10-09-1981
		AT 196378 A	15-02-1981
		AU 516179 B2	21-05-1981
		AU 3431478 A	27-09-1979
		BE 865125 A1	21-09-1978
		DE 2811780 A1	28-09-1978
		DK 109578 A	26-09-1978
		ES 468119 A1	01-09-1979
		FI 780828 A	26-09-1978
		FR 2384773 A1	20-10-1978
		IE 46653 B1	10-08-1983
		IT 1105177 B	28-10-1985
		JP 53119891 A	19-10-1978
		NL 7803195 A	27-09-1978
		NZ 186699 A	19-12-1980
		SE 7803195 A	26-09-1978
		US 4278673 A	14-07-1981
		ZA 7801458 A	25-04-1979
US 3941785 A	02-03-1976	GB 1457873 A	08-12-1976
		AT 336029 B	12-04-1977
		AT 2374 A	15-08-1976
		AU 474078 B	15-07-1976
		AU 6377473 A	19-06-1975
		BE 809369 A1	03-07-1974
		CA 1005057 A1	08-02-1977
		CH 618170 A5	15-07-1980
		DE 2364076 A1	18-07-1974
		ES 422001 A1	01-08-1976
		FI 57260 B	31-03-1980
		FI 793137 A	10-10-1979
		FR 2213058 A1	02-08-1974
		IE 38681 B1	10-05-1978
		IL 43872 A	31-01-1979
		JP 49095994 A	11-09-1974
		LU 69099 A1	02-04-1974
		NL 7400095 A	08-07-1974
		NO 140301 B	30-04-1979
		SE 408179 B	21-05-1979
		ZA 7309534 A	27-11-1974
WO 9924433 A	20-05-1999	DE 19750085 A1	20-05-1999
		DE 19812462 A1	30-09-1999
		DE 19840289 A1	09-03-2000
		AT 213246 T	15-02-2002
		AU 738675 B2	20-09-2001
		AU 1558799 A	31-05-1999
		BG 104406 A	31-08-2001
		BR 9812785 A	10-10-2000
		CA 2309332 A1	20-05-1999
		CN 1278822 T	03-01-2001
		DE 19881732 C1	31-01-2002
		DE 19881732 D2	24-08-2000
		DE 59803108 D1	21-03-2002
		DK 1049695 T3	13-05-2002
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EE 200000291 A	15-06-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/06322

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9924433 A		WO 9924433 A1	20-05-1999
		EP 1174431 A2	23-01-2002
		EP 1049695 A1	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A , B	23-08-2000
		HR 20000292 A1	30-04-2001
		HU 0100394 A2	28-09-2001
		JP 2001522851 T	20-11-2001
		LU 90561 A1	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		NO 20021714 A	11-05-2000
		NZ 504436 A	31-08-2001
		PL 340400 A1	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		SI 1049695 T1	30-06-2002
		SK 7092000 A3	12-03-2001
		TR 200001338 T2	21-08-2000
		US 6362178 B1	26-03-2002
		ZA 9810297 A	20-05-1999
<hr/>			
WO 0124781 A	12-04-2001	AU 7766300 A	10-05-2001
		WO 0124781 A2	12-04-2001
		EP 1223937 A2	24-07-2002
<hr/>			

THIS PAGE BLANK (USPTO